



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**COMO MINIMIZAR AS COMPLICAÇÕES ORAIS NO
TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

Trabalho submetido por
Carolina de Castro Botelho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Julho de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**COMO MIMIMIZAR AS COMPLICAÇÕES ORAIS NO
TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

Trabalho submetido por
Carolina de Castro Botelho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Abecasis

Julho de 2018

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Pedro Abecasis pela disponibilidade, apoio e paciência, o meu enorme agradecimento.

Aos meus avós, João e Lucinda, pela inspiração diária que representam.

Aos meus pais, João e Fernanda por serem o meu porto de abrigo, por terem sempre acreditado em mim, por me terem guiado nesta direção sem nunca olhar para trás. Ao incentivo, força, carinho, dedicação e amor, a minha profunda gratidão.

À minha irmã e alma gémea Maria Leonor, palavras não caberiam neste texto para demonstrar o profundo agradecimento, por estar presente nesta e em todas as etapas da minha vida.

À Alexandra Coelho, que me acolheu como família, às nossas horas infinitas de estudo, às lágrimas e às batalhas vencidas.

À Leonor Vaz Pimentel por trazer alegria, inocência e espontaneidade, agradeço a sua amizade e companheirismo.

À Patrícia Loureiro por trazer as minhas origens ao meu presente, agradeço a amizade.

À Paula Ferreira, a pessoa mais importante que o destino me ofereceu, parceira, companheira, amiga, por toda a partilha, paciência e amizade porque terminar esta etapa sem ela não teria o mesmo significado, obrigada.

A todos os amigos que aqui fiz, colegas e docentes do Instituto, que a cada dia deixaram um pouco de si em mim e ajudaram a construir o hoje, um obrigada pois sem vós não teria sido possível.

Resumo

Com o aumento do conhecimento na área da oncologia, compreende-se atualmente a importância de incluir o Médico Dentista no planeamento e prevenção de complicações associadas não só à doença oncológica em si mas também às consequências por vezes graves decorrentes dos tratamentos.

É assim atribuído ao Médico Dentista um papel privilegiado de apoio a este grupo de indivíduos, quanto ao alívio da dor e desconforto, o aprimorar dos resultados terapêuticos na qualidade de cura e, não menos importante, a educação do paciente para os cuidados necessários a ter ao longo do complexo trajeto que é o tratamento oncológico.

É importante frisar a necessidade de estabelecer um plano de tratamento em diferentes tempos de atuação (antes, durante e depois do tratamento oncológico) e o seguimento contínuo do mesmo, de forma a evitar e/ou atenuar o aparecimento de complicações orais derivadas do tratamento oncológico, ou consequentes sequelas secundárias a este, de modo a maximizar a qualidade de vida deste paciente excessivamente debilitado e vulnerável quer a nível psíquico, quer físico.

Esta monografia propõe-se, como forma de auxílio ao Médico Dentista, a abordar as várias vertentes de tratamento oncológico, com influência na prática clínica dentária, e as diferenças mais marcantes de cada, a influenciar a forma de abordagem durante as distintas fases do tratamento.

Palavras chave: Médico Dentista, Tratamento Oncológico, Plano de Tratamento, Complicações orais

Abstract

Due to the evolution and increasing incidence of cancer, it is essential that dentists acquire more knowledge regarding the potential risks for the oral tissues and how to approach each type of injury with the right treatment and the critical moment of intervention.

The dentist has a privileged role to support and advise the patients in order to attenuate their pain and discomfort by improving their oral basic care throughout the oncological treatment.

It is of utmost importance to establish a strategy for the treatment plan before, during treatment and during follow up of cancer disease to avoid the occurrence of oral complications and to improve the patient's quality of life, in a context of both psychological and physical vulnerability.

The final goal of this thesis is to guide dentists in a situation of oncological treatment by specifying different cancer scenarios and the therapeutic approach to be made at each stage of the treatment.

Keywords: Dentist, Oncological treatment, Treatment Plan, Oral complications

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. A DOENÇA ONCOLÓGICA E OS SEUS TRATAMENTOS	17
1.1 Considerações gerais da Doença Oncológica	17
1.1.1 Definição.....	17
1.1.2 Epidemiologia: Números e o Cancro.....	17
1.1.2.1 Cancro no Mundo	17
1.1.2.2 Cancro na Europa.....	19
1.1.2.3 Cancro em Portugal.....	19
1.2 Abordagem do Médico Dentista no Paciente Oncológico.....	19
1.3 Terapêuticas oncológicas com complicações estomatológicas.....	21
1.3.1 Cirurgia oncológica.....	21
1.3.1.1 Definição.....	21
1.3.1.2 Aspetos gerais	21
1.3.2 Radioterapia da Cabeça e Pescoço.....	22
1.3.2.1 Definição.....	22
1.3.2.2 Tipos de radiação utilizados no tratamento de Radioterapia	22
Radiação de feixe externo	22
Radiação conformada em tridimensional.....	22
Radioterapia guiada por imagem	23
Radiação interna.....	23
Braquiterapia.....	23
Radioterapia Sistémica.....	23
Radioterapia com modulação de intensidade.....	23
Terapia de radiação intraoperatória (IORT)	24
1.3.2.3 Aspetos gerais da Radioterapia da Cabeça e do Pescoço	24
1.3.3 Quimioterapia	25
1.3.3.1 Definição.....	25
1.3.3.2 Aspetos gerais	25
1.3.3.3 Tipos de Quimioterapia.....	27
Quimioterapia de indução primária	27

Quimioterapia neoadjuvante	27
Quimioterapia adjuvante	27
Quimiorradioterapia concomitante	27
Quimioterapia combinada	28
1.3.4 Terapêutica-alvo	28
1.3.4.1 Definição	28
1.3.4.2 Aspectos gerais	28
1.3.5 Terapêutica adjuvante	30
1.3.5.1 Corticoterapia prolongada e aumento de suscetibilidade às infecções	30
1.3.5.2 Bifosfonatos e reabsorsores ósseos	30
1.3.6 Transplante de Medula Óssea	32
1.3.6.1 Considerações gerais	32
2. CONSEQUÊNCIAS DOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS NA CAVIDADE ORAL E ABORDAGEM DESSAS COMPLICAÇÕES PELO MÉDICO DENTISTA	32
2.1 Consequências a nível da mucosa oral	32
2.1.1 Mucosite	32
2.1.1.1 Considerações gerais	32
2.1.1.2 Aspectos clínicos	34
2.1.1.3 Prevenção	35
2.1.1.4 Higiene Oral Básica	35
2.1.1.5 Tratamento	36
2.1.2 Xerostomia/ Hipossalialia	38
2.1.2.1 Aspectos clínicos	38
2.1.2.2 Prevenção	38
2.1.2.3 Tratamento	38
2.1.3 Disgeusia	39
2.1.3.1 Tratamento	39
2.1.4 Periodontite	40
2.1.5 Disfagia	40
2.1.6 Dor orofacial	41
2.1.6.1 Anestésicos tópicos	42
2.2 Consequências a nível dos músculos e articulação temporomandibular	42
2.2.1 Limitação de abertura interoclusal e trismo	43

2.2.1.1 Aspetos gerais	43
2.2.1.2 Tratamento	44
2.2.1.3 Dispositivos.....	45
2.3 Consequências a nível dos tecidos duros da cavidade oral.....	46
2.3.1. Cárie dentária	46
2.3.1.1 Prevenção	47
2.3.1.2 Tratamento	47
2.3.1.3 Terapias e tratamento de suporte	48
2.3.2 Osteorradionecrose	48
2.3.2.1 Aspetos gerais	48
2.3.2.2 Classificação	49
2.3.2.3 Prevenção	50
2.3.2.4 Diagnóstico	50
2.3.2.5 Prevenção	51
2.3.2.6 Tratamentos.....	52
2.4.2 Infecções virais	58
2.4.2.1 Profilaxia das infecções virais	59
2.4.3 Infecções bacterianas	59
3. ABORDAGEM DO DOENTE ONCOLÓGICO PELO MÉDICO DENTISTA	60
3.1 Abordagem do Paciente Oncológico	60
3.1.1 Antes da iniciação do Tratamento Oncológico	60
3.1.1.1 Plano de tratamento.....	60
3.1.1.2 Fatores dentários	61
3.1.1.3 Fatores Relacionados ao paciente	61
3.1.1.4 Fatores de Risco Relacionados a doenças malignas	61
3.1.2 Durante o decorrer do Tratamento Oncológico	62
3.1.3 Após o término do Tratamento Oncológico.....	62
3.2 Abordagem do paciente tratado por Radioterapia da cabeça e do pescoço	63
3.2.1 Antes de iniciar a Radioterapia	63
3.2.1.1 Fatores relacionados ao estado dentário	63
Educação paciente.....	64
3.2.2 Durante o decorrer da Radioterapia	65
3.2.2.1 Considerações sobre a proteção oral.....	65

3.2.3 Após o término da Radioterapia	66
3.2.3.1 Tratamento de Dentes Não Restauráveis	67
3.2.3.2 Considerações Maxilofaciais	67
3.2.3.3 Considerações cirúrgicas	67
3.3 Abordagem do paciente tratado por Quimioterapia.....	68
3.3.1 Antes da iniciação da QT.....	68
3.3.2 Durante o decorrer da QT	69
3.3.3 Após o término da QT.....	71
3.3.3.1 Considerações gerais.....	71
3.4.10 Abordagem do risco Cirúrgico.....	71
3.4.10.1 Implantologia	71
3.4.10.2 Exodontia	72
3.5 Abordagem do paciente tratado por uma terapêutica alvo.....	73
3.5.1 Antes da iniciação da terapêutica alvo.....	73
3.5.2 Durante o decorrer da terapêutica alvo	73
3.5.2.1 Gestão de risco hemorrágico.....	74
3.5.2.2 Gestão do risco infeccioso	76
3.5.2.3 Gestão de risco de Osteoquimionecrose	77
3.5.3 Após o decorrer da terapêutica alvo.....	77
3.6 Abordagem do paciente tratado por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas..	78
3.6.1 Antes da iniciação do Tratamento Oncológico por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas.....	78
3.6.1.1 Prevenção de infeções.....	78
3.6.1.2 Controlo da dor	78
3.6.1.3 Manutenção da função oral.....	78
3.6.2 Durante o decorrer do Tratamento Oncológico por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas.....	80
3.6.2.1 Prevenção de infeções.....	80
3.6.2.2 Controlo da dor	80
3.6.2.3 Conservação da função oral	81
3.6.3 Após o término do Tratamento Oncológico por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas.....	81
3.6.3.1 Prevenção de infeções.....	81
3.6.3.2 Controlo da dor	81

3.6.3.3 Manutenção da função oral.....	82
3.6.3.4 Complicações orais	82
III. CONCLUSÃO	83
IV. BIBLIOGRAFIA	85

Índice de Figuras

Figura 1. Número estimado de novos casos de cancro em 21 áreas do Mundo	17
Figura 2. Fisioterapia para trismo	45
Figura 3. Abridores de boca confeccionados em resina	65
Figura 4. Imobilização da cabeça do paciente com utilização de bocal para RTMI	66
Figura 5. Avaliação de risco relacionado ao paciente e nos riscos relacionados ao procedimento cirúrgico	72

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais toxicidades orais das terapêuticas alvo anticancerígenas.....	29 e 30
Tabela 2. Escala 0-IV de MO da Organização Mundial de Saúde e Critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional de Saúde para eventos adversos.....	34
Tabela 3. Escala 0-5 de MO da Organização Mundial de Saúde e Critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional de Saúde para eventos adversos.....	35
Tabela 4. Soluções para lavagens orais.....	35 e 36
Tabela 5. Gestão da dor de cancro orofacial.....	42
Tabela 6. Anestésicos tópicos.....	42
Tabela 7. Classificação da ORN segundo Marx e Meyer (1983)	49
Tabela 8. Classificação da ORN segundo Epstein et al. (1987)	49
Tabela 9. Classificação da ORN segundo Notani et al. (2003)	50
Tabela 10. Recomendações para prevenir a ORN no paciente submetida a radiação da cabeça e pescoço.....	51 e 52
Tabela 11. Sugestão de sequência de tratamento para ORN da base da mandíbula baseada em consensos	53
Tabela 12. Antifúngicos.....	58
Tabela 13. Antivirais.....	59
Tabela 14. Abordagem das infeções bacterianas	60
Tabela 15. Diretrizes para exodontia dentária em pacientes programados a receber QT.....	68
Tabela 16. Indicações de exodontia ou preservação dentária da cavidade oral antes da QT...69	
Tabela 17. Recomendações para procedimentos orais invasivos no paciente com cancro submetido a QT em ambulatório.....	71
Tabela 18. Recomendação para profilaxia antibiótica em procedimentos invasivos não cirúrgicos em pacientes imunossuprimidos em terapêutica direcionada, de acordo com a Agência Francesa de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde.....	74
Tabela 19. Classificação de cuidados dentários segundo risco hemorrágico pela Sociedade Francesa de Cirurgia Oral	75
Tabela 20. Recomendações segundo cuidados dentários e distúrbios hemostáticos	76
Tabela 21. Recomendações para o tratamento dentário minimamente invasivo em pacientes agendados para TCTH, baseado na literatura e na experiência dos autores	79

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido desoxirribonucleico
AIA - Agentes Inibidores de Angiogénese
Anti-CD20 - Anticorpo monoclonal anti-linfócito-B CD20
Anti-VERGF - tirosina quinase com atividade antiangiogénica
ATM - Articulação temporomandibular
ATP - Adenosina trifosfato
BF - Bifosfonatos
BRAF – Proto-oncogene B-RAF
CCP - Cancro da Cabeça e do Pescoço
CDA - Cirurgia Dento-alveolar
cm – Centímetro
CMV- Citomegalovírus
CO - Complicações orais
DECH – Doença do enxerto contra hospedeiro
DO - Doença Oncológica
DOF - Dor orofacial
EGFR/HER - Fator de crescimento epidérmico
FIO - Focos de infeção oral
Gy - Gray (Unidade de medida)
HO - Higiene oral
HSV - Vírus Herpes Simplex
IF - Infecções Fúngicas
IL - Interleucina
L-PRF - Fibrina rica em leucócitos e plaquetas
MD - Médico Dentista
MEK - Proteína quinase-quinase ativada por mitogénos
mg - Miligrama
ml - Mililitro
mm - Milímetros
mm³ - Milímetros cúbico
MO - Mucosite oral
mTOR- Alvo de rapamicina em mamíferos
OHB - Oxigénio Hiperbárico

ON- Osteonecrose
ONM – Osteonecrose dos maxilares
ONMRM - Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação
OPT- Ortopantomografia
OQN - Osteoquimionecrose
ORN - Osteorradionecrose
PCO - Proteínas de crescimento osteogénico
PMO - Proteínas morfogénicas ósseas
PO - Paciente Oncológico
ppm – Partes por milhão
PRF - Fibrina rica em plaquetas
PT - Plano de Tratamento
QDV - Qualidade de vida
QRTC - Quimiorradioterapia concomitante
QT - Quimioterapia
QTC - Quimioterapia concomitante
RT - Radioterapia
RTFE - Radioterapia de feixe externo
RTMI - Radioterapia com modulação de intensidade
TC - Tomografia computadorizada
TCTH - Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas
TO - Tratamento Oncológico
UI – Unidade Internacional
VEGF - Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VZV - Vírus Zóster Varicela
3D - Tridimensional
µm - Micrómetro

I. INTRODUÇÃO

Com incidência anual correspondente a 1,4 milhões de novos casos de cancro, o Paciente Oncológico (PO) representa uma nova abordagem corrente da Medicina Dentária. Nela traduz-se a necessidade de mudança na forma de gerir e monitorar a consulta. A Qualidade de Vida (QDV) dos pacientes com cancro é um fator fundamental, onde a saúde oral desempenha um papel importante. Ao cargo do Médico Dentista (MD) está a necessidade de controlo dos potenciais efeitos colaterais do Tratamento Oncológico (TO) nos tecidos orais. Todas as intervenções terapêuticas subsequentes ao TO arriscam afetar a saúde oral, que por sua vez influenciam o resultado do tratamento (Williams & Kolur, 2017; H. M. Wong, 2014).

As modalidades contemporâneas de TO incluem ressecção cirúrgica, Quimioterapia (QT), Radioterapia (RT), Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH) e terapêuticas direcionadas, administradas em combinação ou de forma isolada. Embora a eficácia do tratamento contra o cancro tenha manifestado uma melhoria nas últimas décadas, os danos colaterais nas estruturas da cabeça e do pescoço são frequentemente observados como consequências indesejadas (H. M. Wong, 2014).

A inclusão de um plano pró-ativo preventivo em doentes oncológicos de alto risco requer o conhecimento das necessidades de saúde oral dos mesmos. Ao preparar um Plano de Tratamento (PT) delineado e abrangente para pacientes submetidos às diferentes terapêuticas, é possível antever o possível risco associado e por conseguinte prevenir as manifestações orais (Levi & Lalla, 2018).

O tempo que decorre entre o exame do paciente e a execução do tratamento é fundamental. Um paciente que apresente um PT extenso pode não ter a capacidade de reabilitar a condição dentária, tendo em consideração os requisitos de tempo. Uma boa comunicação com o cirurgião de cabeça e pescoço e o médico oncologista é crucial para determinar esse período de tempo (Williams & Kolur, 2017).

No que diz respeito à prática clínica dentária, o desleixo associado ao PO, com graves consequências na QDV e efeitos colaterais, é consequente à falha de gestão e prevenção atempada. A carência de programas de assistência oral especializada nos centros oncológicos é um dos principais desafios na obtenção de cuidados de saúde oral integrada e otimizada. Recomenda-se a inclusão de profissionais de saúde oral integrados numa abordagem multidisciplinar colaborativa para a gestão do PO (H. M. Wong, 2014).

II. DESENVOLVIMENTO

1. A DOENÇA ONCOLÓGICA E OS SEUS TRATAMENTOS

1.1 Considerações gerais da Doença Oncológica

1.1.1 Definição

O cancro é considerado uma doença genética somática clonal, resultante da acumulação de anomalias genéticas, mutações não letais adquiridas e défice de apoptose. Apresenta como mecanismo a proliferação celular anárquica, incontrollada e incessante, contrariamente aos tecidos normais, onde apenas tal se verifica em momentos de reparação correspondentes a perdas celulares acidentais por agressão, ou perdas espontâneas por envelhecimento (Janin, 1994).

É definido pelo crescimento incontrollado de células neoplásicas aberrantes, células estas que matam por invasão destrutiva direta nos tecidos adjacentes ou por metástases sanguíneas, linfa e superfícies serosas, nos tecidos não adjacentes (Little, Falace, Miller & Rhodus, 2012).

Fatores ambientais, genes responsáveis por síndromes de predisposição genética e erros aleatórios na replicação do Ácido desoxirribonucleico (ADN) podem ser a causa de mutações a nível do gene condutor que, por aglomeração gradual, são responsáveis pelo estabelecimento da doença neoplásica num indivíduo (Tomasetti, Li & Vogelstein, 2017).

1.1.2 Epidemiologia: Números e o Cancro

1.1.2.1 Cancro no Mundo

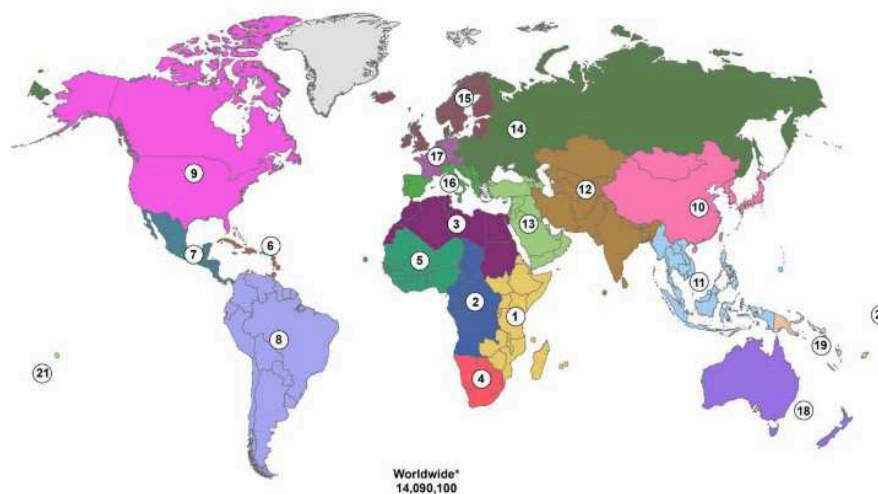


Figura 1. Número estimado de novos casos de cancro em 21 áreas do Mundo 1) África oriental (287 300); 2) África central (74 100); 3) Norte de África (220 600); 4) África do sul (82 900); 5) África ocidental (182 100);

6) Caribe (90 800); 7) América central (197 600); 8) América do sul (807 700); 9) América do Norte (1 786 400); 10) Ásia oriental (4 145 000); 11) Ásia do sul oriental (786 400); 12) Sul- central Asiático (1 514 000); 13) Ásia ocidental (317 600); 14) Europa central e oriental (1 036 900); 15) Norte da Europa (525 900); 16) Sul da Europa (769 200); 17) Europa ocidental (1 110 300); 18) Austrália e Nova Zelândia (143 400); 19) Melanésia (10 000); 20) Micronésia (800); 21) Polinésia (1 200) (Adaptada de Torre et al., 2015).

Por intermédio do último relatório mundial epidemiológico, GLOBOCAN 2012, confere-se um aumento nos números que se referem ao cancro, sendo este um facto que resulta do acréscimo demográfico e envelhecimento crescente da população (Torre, Siegel, Ward, & Jemal, 2016).

Stewart e Wild (2014) revelam que na categoria de incidência os dados apresentados colocam em evidência um número de 14,1 milhões de novos casos de cancro, onde se destacam o cancro colorretal com 9,7%, o cancro da mama com 11,9% e o cancro do pulmão com 13%. Através deste estudo é-nos ainda apresentada como estimativa até 2025, um aumento para 19,3 milhões de novos casos de cancro.

Quanto à mortalidade o número é de 8,2 milhões de mortes de cancro relativos a 2012 onde 8,8% referem cancro do estômago, 9,1% cancro do fígado e 19,4% cancro do pulmão. A prevalência deste estudo é dada por 32,6 milhões em indivíduos, onde lhes foi diagnosticado um cancro nos cinco anos precedentes à realização do mesmo (Torre et al., 2016).

O aumento da taxa de incidência e mortalidade supõe-se estar relacionada com a emergência de novos tratamentos, despiste precoce e prevenção, apesar de existirem variações geográficas claras (Torre et al., 2016).

Os países em vias de desenvolvimento apresentam respetivamente taxas de incidência e mortalidade de 56,8% e 65,9% de cancro no mundo, sendo estes valores considerados reduzidos tendo em conta que este grupo de países representa uma parcela da população mundial superior (Torre et al., 2016).

De modo geral os países desenvolvidos apresentam taxas de incidência de cancro consideravelmente superiores aos países em vias de desenvolvimento, como pode ser observado na figura 1, dividida em 21 regiões, cuja incidência de cancro em ambos os sexos é superior nas três regiões da Europa (Norte, Sul e Ocidental) às respetivas regiões correspondentes ao continente Africano (Norte, Sul e Ocidental) (Torre et al., 2016).

Um fator que influencia em grande parte este facto é a exposição a diferentes riscos ambientais nas distintas localizações do globo, segundo o nível de desenvolvimento económico do país. Saliente-se que os cancros relacionados com infeção, o cancro do fígado associado ao vírus da hepatite C, o cancro do colo uterino ao papiloma vírus ou o cancro do

estômago à *Helicobacter pylori* apresentam incidências mais elevadas nos países em vias de desenvolvimento, fazendo face aos países desenvolvidos que ressaltam maior incidência no cancro da próstata, colorretal, pulmão e mama (Torre et al., 2016).

1.1.2.2 Cancro na Europa

Na Europa, relativos a 2012, são o cancro colorretal (447 000 casos ou 13%), o cancro da próstata (417 000 casos ou 12,1%) e cancro do pulmão (410 000 casos ou 11,9%) que dominam com maior frequência sem distinção de sexo (Stewart e Wild, 2014).

Os números de incidência e mortalidade estimam os 3,45 milhões e 1,75 milhões respetivamente, sendo a incidência correspondente a 53% para o sexo masculino (1,8 milhões) e 47% para o sexo feminino (1,86 milhões). No que se refere à repartição da mortalidade, 56% (976 000) correspondem ao sexo masculino enquanto os restantes 44% ao sexo feminino (779 000), sendo o cancro do pulmão o mais mortífero com 353 000 mortes correspondentes a 20% do total da mortalidade. Seguem com taxas de mortalidade de 12%, 7,5% e 6,1%, respetivamente, os cancros colorretal da mama e do estômago (Stewart & Wild, 2014).

1.1.2.3 Cancro em Portugal

A uma taxa de crescimento de aproximadamente 3%, observa-se no ano 2015 em Portugal uma incidência de 132 novos casos diários, isto é, 50 638 novos casos anuais de cancro, correspondentes a 27 273 óbitos anuais. Estes valores correspondem a um aumento na taxa de incidência de 37% do ano 2000 ao ano 2015 e um aumento de 27% nas taxas de óbito correspondentes ao mesmo ano (Direção Geral de Saúde, 2015).

No ano de 2012, Portugal situa-se em trigésimo sexto lugar na lista dos 50 países do mundo com maior incidência de cancro, relativos a uma taxa padronizada por idade, em ambos os sexos, para todos os tipos do cancro (Stewart & Wild, 2014).

1.2 Abordagem do Médico Dentista no Paciente Oncológico

De um estudo realizado a partir de 643 registos médicos selecionados, 71,85% (462 registos) foram pacientes que não haviam recebido tratamento dentário prévio ao TO, e ainda nenhuma informação adicional terá sido fornecida relativamente à condição de saúde oral e possíveis Complicações Oraís (CO) consequentes do tratamento a realizar (Magnabosco & Westphalen, 2016).

O avanço da Medicina na terapia antineoplásica, consequente diagnóstico precoce e

aumento da esperança média de vida, resulta num aumento de potenciais pacientes em processo de TO, nas variadas fases do mesmo, criando a necessidade e oportunidade ao MD de integrar-se na equipa médica multidisciplinar, como parte de um todo (Little et al., 2012).

É através da comunicação coordenada entre todos os elementos integrantes da equipa médica que se promove o correto planeamento do TO, tendo o MD a obrigação de uma educação continuada em oncologia geral e de domínio de todos os conhecimentos relativos à saúde oral do PO. Os elementos integrantes desta equipa constituída por médicos, dentistas, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas e psicólogos vão, em conjunto, exercer um impacto positivo na assistência ao paciente (Elad et al., 2015).

Os cuidados básicos orais assegurados pelo MD devem basear-se na prevenção da infeção da mucosa oral, tecido periodontal e prevenção de disseminação regional e infeção sistémica; controlo e redução do desconforto e dor; promoção das funções orais como a ingestão oral nutricional, ingestão oral de líquidos e capacidade de fala; avaliação das CO inerentes ao tratamento; redução dos efeitos adversos e por último melhoria da QDV do paciente (Elad et al., 2015).

A necessidade do MD atuar no momento certo, o mais cedo possível, deve-se à potencial existência de risco acrescido do paciente desenvolver problemas na saúde oral, infeção e dor, após o término do TO (Epstein, Güneri, & Barasch, 2014).

Cabe ao MD avaliar as necessidades de um paciente medicamente comprometido, e a capacidade de elaborar um planeamento individual, baseado no estado oral, periodontal, diagnóstico e TO, estado sistémico, condição médica e conhecimento do prognóstico de RO e maxilofacial das consequências relacionadas com o TO (Epstein et al., 2014).

Após o término da terapia antineoplásica, é de extrema consideração a não-negligência da manutenção contínua ao longo da vida das possíveis complicações tardias (Elad et al., 2015).

O Cancro oral é de extrema importância para o MD, uma vez que em casos avançados de carcinoma oral, o paciente para além de perda de peso e dificuldade em respirar, pode ter como principais queixas atrofia da musculatura local, paralisia unilateral, com perda de reflexo de vômito se existir envolvimento do palato mole, rouquidão, disfagia, úlceras intratáveis, sangramento, parestesias, dificuldade de abertura e alterações no ajuste de uma

prótese (Little et al., 2012).

1.3 Terapêuticas oncológicas com complicações estomatológicas

1.3.1 Cirurgia oncológica

1.3.1.1 Definição

A cirurgia é o TO locorregional que visa remover o tumor primário, quaisquer nódulos linfáticos correspondentes e possíveis metástases. Este é o TO mais antigo, e a despeito dos avanços realizados a nível oncológico, a cirurgia continua a ser o tratamento eleito em determinados casos, como o de tumores localizados (National Cancer Institute, 2015).

1.3.1.2 Aspetos gerais

De acordo com H. M. Wong (2014) a cirurgia oncológica direcionada à cavidade oral tem impacto direto com limitações funcionais na fala, com amputação da região mais anterior da língua e deglutição, com amputação da região posterior da língua, problemas neurológicos com danos nos nervos cranianos resultando diretamente em fistulas crónicas e alterações na estética como desfiguração facial severa e reabilitação protética. A cirurgia pode mesmo ter adicionalmente implicações na maxila, mandíbula e assoalho, com envolvimento dos tecidos adjacentes, onde podem ser perdidos os contactos dentários, levando a uma diminuição da força de mordida e capacidade geral de mastigação.

Nas cirurgias onde existe envolvimento da inserção medial e lateral do músculo pterigóideo e dos músculos envolvidos na mastigação, poderá verificar-se trismo, uma limitação da abertura da boca que resulta na diminuição do espaço interoclusal sendo este acentuado após as alterações fibróticas resultantes da combinação com tratamento de RT. Ainda mais, a recessão dos nódulos linfáticos de tumores primários, o tamanho do tumor, localização e extensão da patologia podem significar o sacrifício dos nervos cranianos associados (H. M. Wong, 2014).

O tamanho do tumor e o estado físico e nutricional do paciente, associados à cirurgia oncológica, poderão resultar em fistula, de manipulação particularmente complexa se também estiver envolvida vasculite, fibrose endotelial e redução do suprimento sanguíneo. Estas aparecem geralmente 3-4 semanas após a cirurgia, e quando persistem por mais de um mês após a cirurgia são consideradas persistentes ou crónicas, sendo aconselhado o

tratamento por excisão cirúrgica (H. M. Wong, 2014).

1.3.2 Radioterapia da Cabeça e Pescoço

1.3.2.1 Definição

A ação da radiação ionizante na célula, altera a estrutura das moléculas das cadeias do ADN, quebra as moléculas de água, e forma radicais livres onde a célula perde a capacidade de sustentar a divisão celular. A ação nas células neoplásicas é semelhante à ação nas células saudáveis, o que compromete a integridade e função das mesmas. No caso dos tecidos epiteliais como por exemplo a mucosa oral, o *turnover* é rápido, com efeitos em poucos dias, portanto maior capacidade de cicatrização; nos órgãos ou tecidos com volume de células mais lento, como por exemplo o tecido do ósseo, têm reparação celular lenta e tendem a sofrer efeitos tardios graves, sendo a dose de RT muitas vezes limitada nestas zonas, para evitar este risco (Devi & Singh, 2014).

1.3.2.2 Tipos de radiação utilizados no tratamento de Radioterapia

Radiação de feixe externo

A RT por partículas, com feixes de prótons ou de íons de carbono, tornou-se recentemente difundida e também é classificada como radiação externa. É uma terapia locorregional que visa destruir células tumorais utilizando radiação ionizante, composta por feixes de fótons, sendo que os raios são emitidos de uma fonte externa, o acelerador, na direção do tumor (American Cancer Society, 2018; Matsuzaki et al., 2017).

A Radioterapia de feixe externo (RTFE) é realizada em mais de 70% dos cânceros no trato aerodigestivo superior. As CO da RT cervicofacial resultam de efeitos colaterais que afetam a mucosa oral, ossos maxilares e mandibulares, glândulas salivares ou dentes (Catherine, Lefevre, Nawrocki, & Torres, 2012).

Radiação conformada em tridimensional

A RT conformada em tridimensional (3D) é atualmente a técnica mais empregada porque torna possível combinar o volume de radiação o mais próximo possível do volume do tumor. A localização do tumor é mapeada em três dimensões e os feixes de radiação de diferentes direções são projetados de modo a obter a melhor forma do tumor, a evitar os danos nos tecidos circundantes (ACS, 2018).

Radioterapia guiada por imagem

É uma forma de 3D-CRT em que as imagens em modo de tomografia computadorizada (TC) são feitas antes de cada tratamento. O ajuste da posição do paciente do foco da radiação na medida necessária possibilita atingir o tumor limitando outros danos (ACS, 2018).

Radiação interna

A RT interna é um tipo de RT no qual uma fonte de radiação, sólida ou líquida, é colocada dentro do corpo em contacto com a área que requer tratamento. A fonte de radiação pode ser sólida ou líquida (National Cancer Institute, 2018).

Braquiterapia

A braquiterapia é uma técnica de RT interna em particular que envolve a introdução da fonte de radiação sólida, geralmente sementes, fitas ou cápsulas em contacto a área que requer o tratamento, em tumores de baixo volume, sem invasão óssea, perfeitamente localizados e acessíveis. Como a RTFE, a braquiterapia é um tratamento local e trata apenas uma parte específica do corpo (ACS, 2018; NCI, 2018).

A braquiterapia é um tratamento localizado para CCP, em que as fontes radioativas são colocadas diretamente dentro, braquiterapia intersticial, ou próximo, braquiterapia intracavitária, do local do tumor. Este tipo de tratamento é recorrente em estágios iniciais da doença, geralmente sem metástase ganglionar, na cavidade oral e orofaringe (Matsuzaki et al., 2017).

Radioterapia Sistémica

A RT interna com uma fonte líquida é denominada terapia sistémica e recorre a um radiofármaco no estado líquido, com constituição radioativa. A ligação a um anticorpo específico designado de anticorpo monoclonal, que, por sua vez, se une às células cancerígenas, resulta na passagem direta da corrente sanguínea para os tecidos, com o propósito de atingir as células neoplásicas, como por exemplo o iodo radioativo, estrôncio, samário e rádio (ACS, 2018; NCI, 2018).

Radioterapia com modulação de intensidade

A Radioterapia com modulação de intensidade (RTMI) permite direcionar de forma seletiva a radiação do local primário e das regiões dos nódulos linfáticos e viabiliza a redução da dose de radiação nos tecidos. Em consequência emerge um decréscimo do risco de

osteorradiationecrose (ORN), os tecidos saudáveis, músculos constritores da faringe, a parótida e o fluxo salivar são preservados e a qualidade relacionada à saúde oral destes pacientes aumenta (Kufta, Forman, Swisher-McClure, Sollecito, & Panchal, 2018).

A RTMI é preferencialmente utilizada graças à sua eficácia recorrendo a doses mais precisas ao local do tumor, redução da exposição de tecidos normais e, consequentemente menos recorrência de efeitos colaterais (Matsuzaki et al., 2017).

Terapia de radiação intraoperatória (IORT)

A radiação externa é incidida diretamente no tumor no decorrer de uma cirurgia, em tumores que não podem ser removidos na totalidade, ou em casos onde existe alto risco de reincidência do tumor na área (ACS, 2018).

1.3.2.3 Aspetos gerais da Radioterapia da Cabeça e do Pescoço

As estruturas correspondentes ao Cancro da Cabeça e do Pescoço (CCP) conglomeram a cavidade oral, faringe, laringe, seios paranasais, cavidade nasal e glândulas salivares, constituídas por tecidos moles e/ou duros, maxilares, Articulação Temporomandibular (ATM), músculos faciais e pele, predominantemente com tipo histopatológico correspondente ao carcinoma de células escamosas, tumor maligno que surge do epitélio em diferentes regiões da cabeça e do pescoço (Matsuzaki et al., 2017).

A RT predominante no tratamento do CCP é a radiação externa. Esta forma frequentemente aplicada envolve um acelerador linear que direciona o raio-X e/ou o feixe de elétrons de fora do corpo para o tumor (Matsuzaki et al., 2017).

É referido por Kufta et al. (2018) que CCP dispõe de elevada ocorrência de metástases ganglionares, em que mais de dois terços representam envolvimento regional e 10% de metástases à distância, nos tecidos duros e moles da cabeça e pescoço. A nível dos tecidos moles, a xerostomia e disfunção das glândulas salivares aumentam drasticamente o risco de cárie dentária e sequelas. A nível os tecidos duros, aumenta a suscetibilidade à desmineralização pós-RT.

Magnabosco e Westphalen (2016) consideram a presença de efeitos colaterais orais em 90% dos pacientes com CCP, com relação direta a fatores como dose total de radiação, plano de fracionamento, meios de administração, extensão, localização da área a ser irradiada, qualidade e poder de penetração da radiação e variáveis individuais ao paciente.

Os efeitos secundários da RT podem dividir-se em dois grupos, crónicos e agudos. Os agudos exibem relação com a dose e o campo de radiação, o grau de vascularização e

capacidade regenerativa do tecido e constituem a Mucosite Oral (MO), espessamento, secreções, infecções da mucosa, dor e distúrbios sensoriais, xerostomia, trismo e dermatites. Os crônicos relacionam-se com lesões vasculares e danos celulares diretos nos tecidos moles e duros, abrangendo a fibrose, atrofia, necrose, disfunção das glândulas salivares, aumento da suscetibilidade a infecções da mucosa, dor neuropática, distúrbios sensoriais, aumento da suscetibilidade à cárie de radiação e doença periodontal (Sroussi et al., 2017; Turner, Mupparapu, & Akintoye, 2013).

O risco de CO como a ORN pode ser minimizado com conhecimento antecipado e planejamento adequado dos tratamentos a realizar, que por si pode depender das doses de radiação estipuladas para a zona afetada, como a parótida ou mandíbula. Uma dose superior a 26 Gray (Gy) para a glândula parótida é preditivo de cárie dentária, enquanto doses máximas de 70 Gy e média 40 Gy são preditivas de exodontia dentária pós-RT (Kufta et al., 2018).

1.3.3 Quimioterapia

1.3.3.1 Definição

A QT recorre a agentes quimioterápicos citotóxicos, que impedem o crescimento e o desenvolvimento de células neoplásicas ao interromper o ciclo celular, por interferência direta com o ADN ou por ação direta em proteínas alvo indispensáveis na divisão celular. É um tratamento sistêmico que afeta tanto as células cancerígenas quanto as células normais, frequentemente as células com maior capacidade de *turnover*, como é o caso da medula óssea e das mucosas (Cley & Jones, 2012).

Chu e DeVita (2018) sugerem as principais aplicações clínicas na atualidade: (1) Tratamento de indução primária em doenças oncológicas em estado avançado onde nenhum outro tipo de tratamento é efetivo; (2) Tratamento neoadjuvante para pacientes com doença localizada, onde as diversas formas de tratamento como cirurgia e/ou radiação são inadequadas; (3) Terapia adjuvante às modalidades de tratamento selecionadas incluindo cirurgia e/ou RT; (4) Aplicação direta num local chave ou perfusão direcionada ao local de regiões específicas do corpo diretamente afetadas pelo cancro.

1.3.3.2 Aspectos gerais

Conforme o estudo realizado por Magnabosco e Westphalen (2016) os efeitos colaterais ocorrem em 40% dos pacientes submetidos a QT de cancros localizados em

diferentes partes do corpo, e o seu aparecimento depende do quimioterápico, da dose administrada e da duração do tratamento.

Dos doentes com patologia oncológica 70% recorrem a agentes quimioterápicos, tendo 40% destes pacientes predisposição a desenvolver CO no decorrer do tratamento, maioritariamente em QT de tumores hematológicos. A QT é tóxica e atua independentemente do *turnover* celular, e não seletivamente nas células tumorais, atingindo igualmente células da medula óssea, de todo o aparelho gastrointestinal, envolvendo a mucosa oral. O sistema hematopoiético e os folículos pilosos dividem-se aceleradamente, emergindo uma série de CO que incluem MO, dor, infeção, hemorragia, xerostomia, problemas neurológicos e nutricionais (Toscano et al., 2009).

As infeções orais associadas à QT representam 25% a 50% do total de infeções e contribuem significativamente para a morbilidade e mortalidade nesses pacientes. As áreas mais suscetíveis correspondem aos dentes, gengiva, glândulas salivares e mucosa, e a flora oral compreende *Staphylococcus* e *Streptococci* coagulase-negativos, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Quando a contagem de granulócitos permanece abaixo de 1000 Milímetros cúbico (mm^3), microrganismos patogénicos subgengivais ou perirradiculares suscetibilizam exacerbações agudas de infeções periodontais ou perirradiculares pré-existent (H. M. Wong, 2014).

Durante períodos de imunossupressão as respostas inflamatórias são frequentemente alteradas e os sinais mais frequentes, como eritema e inchaço podem encontrar-se alterados. A ausência destes sinais não é suficiente para excluir diagnóstico de infeção, sendo recorrentes as infeções virais por Vírus Herpes Simplex (HSV), Vírus Zóster Varicela (VZV), Citomegalovírus (CMV) e Infeções Fúngicas (IF), como é o caso da Candidíase. As infeções orais têm uma morbilidade significativa, donde o risco aumentado por aparecimento de novas infeções orais ou pela exacerbação de lesões crónicas, podem, às vezes, levar à morte do paciente (Catherine et al., 2012; H. M. Wong, 2014).

O sangramento intraoral é outra CO associada à QT e pode ser espontâneo, induzido por trauma, um efeito da patologia ou resultado de trombocitopenia secundária à supressão do tecido hematopoiético (H. M. Wong, 2014).

1.3.3.3 Tipos de Quimioterapia

Quimioterapia de indução primária

A QT de indução primária tem na pluralidade dos casos como objetivo principal o tratamento paliativo, ao ajudar no controlo dos sintomas relacionados com o tumor, melhoria na QDV, prolongar o tempo da progressão do tumor e na sobrevivência geral. Este tratamento refere-se à administração de fármacos como prioridade de tratamento, em pacientes com cancro em estado avançado para o qual não existam opções alternativas, como é o caso da doença metastática avançada (Chu & DeVita, 2018).

Quimioterapia neoadjuvante

A QT neoadjuvante aplica-se em pacientes que apresentam cancro localizado, mas para o qual as terapias locais, como cirurgia e RT, existem, mas são menos efetivas. É frequentemente administrada no tratamento do cancro da mama, bexiga, esófago, laringe, sarcoma osteogénico e pulmão (Chu & DeVita, 2018).

Quimioterapia adjuvante

Um dos papéis mais importantes da QT é o acompanhamento das diferentes modalidades de tratamento, como cirurgia e/ou RT, denominando assim de QT adjuvante que apresenta como principal objetivo a incidência de recidiva local e sistémica e melhorar a SO dos pacientes. A possibilidade de recorrência local ou sistémica após a cirurgia e/ou radiação deve-se à disseminação de micrometástases ocultas sendo que os regimes quimioterápicos com atividade clínica contra doença avançada podem ter potencial curativo após a resseção cirúrgica do tumor primário, desde que respeitadas as doses e os horários apropriados (Chu & DeVita, 2018).

Quimiorradioterapia concomitante

A quimiorradioterapia concomitante (QRTC) confirma apresentar benefícios nos resultados de tratamento no tratamento de pacientes com CCP avançado, em relação à RT isolada. A MO é observada até 70% em QRTC (Chitapanarux et al., 2018).

Radiação e QT danificam diretamente o ADN, que induz a apoptose das células epiteliais basais. As respostas iniciais causam interação de eventos biológicos e fatores de transcrição nuclear kB, fator de crescimento Wnt, citocinas, fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a fração p53 da Interleucina (IL) 12 emergem em apoptose celular e morte celular indireta. Em resposta, a flora oral agrava as respostas das citocinas, que induz mais

inflamação (Chitapanarux et al., 2018).

Quimioterapia combinada

A QT combinada com agentes citotóxicos convencionais concretiza objetivos impossíveis de atingir restringindo-se a terapia com um agente único. Primeiramente, permite atingir o máximo de morte celular dentro da faixa de toxicidade tolerada pelo hospedeiro para cada fármaco, se a dosagem não for comprometida; em segundo lugar, fornece uma gama mais ampla de interação entre os fármacos e células tumorais com diferentes anormalidades genéticas numa população tumoral heterogênea; por último permite evitar, prevenir e/ou reduzir a possível subsequente resistência aos fármacos (Chu & DeVita, 2018).

1.3.4 Terapêutica-alvo

1.3.4.1 Definição

Tratamento com base em medicina personalizada, individualiza o tratamento de acordo com a patologia, anormalidade do tumor e biologia molecular do paciente. Confere vantagem pela redução da toxicidade e atua seletivamente em células malignas salvaguardando as células saudáveis. Atua em específico contra alvos moleculares, recetores, genes ou proteínas, que desempenham um papel na transformação neoplásica e na proliferação tumoral (ON Cible, 2015).

1.3.4.2 Aspetos gerais

A terapêutica alvo tem vindo a transformar o rumo da Doença Oncológica (DO), tanto pela inibição específica de vias de sinalização intracelular das células tumorais, como por melhorar significativamente a sobrevivência sem recidiva ou sobrevivência global de pacientes tratados com variados tipos de cancro, com sucesso deste mecanismo em cancros em estado avançado do pulmão, mama e melanoma (Ilagan & Manning, 2016).

Apesar de não desprovida de efeitos indesejáveis, a sua incidência não é negligenciável na prática atual, ainda muito recente, com toxicidades ainda não individualizadas para estudo. A atribuição específica destes efeitos é dificultada pois está frequentemente associada a outros tratamentos como QT ou RT, e não exclusivamente à terapêutica alvo (Sibaud & Vigarios, 2015).

Embora presentes com menor frequência relativamente às toxicidades cutâneas, as toxicidades orais também exigem diagnóstico e tratamento precoce, sendo aconselhadas

consultas periódicas sistemáticas, a permitir a deteção e atuação antecipada, em pacientes sob tratamento com terapêutica alvo (Sibaud & Vigarios, 2015).

Estas terapias dividem-se em dois grandes grupos, anticorpos monoclonais e inibidores de tirosina quinase. Os Anticorpos monoclonais inibem apenas um alvo que é geralmente um recetor membranar, são individualizados pelo sufixo do DCI e administrados através da via parentérica. Os inibidores de tirosina quinase, introduzidos por via oral, podem estar envolvidos em mais de um alvo intracelular, geralmente individualizados pelo sufixo NIB (Sibaud & Vigarios, 2015).

Os efeitos colaterais orais são múltiplos e dizem respeito às membranas mucosas, ossos e dentes. Agentes antiangiogénicos são as terapias-alvo mais responsáveis pelos efeitos colaterais orais com entre 2 e 6 eventos dependendo da molécula, seguidos pelos inibidores de inibidores da proteína alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) com entre 2 e 3 eventos dependendo da molécula. Das terapias alvo, 7 têm um único evento oral (ON Cible, 2015).

Os agentes inibidores de angiogénese (AIA) são um tratamento utilizado na cura de variantes de cancro, com principal referência para os cancros com metástases e em estado avançado da doença, sendo passível de registo de incidência entre 2 a 6 eventos na cavidade oral; estomatite, língua geográfica, descoloração, xerostomia, disgeusia, Osteonecrose dos maxilares (ONM), dependendo da molécula utilizada em questão (ON Cible, 2015).

Os inibidores de mTOR, aparecem com a frequência entre 2 a 3 episódios orais, estomatite, hiperqueratinose e disgeusia. Estas moléculas são promissoras na cura de apenas um número reduzido de cancros, sendo o caso linfoma, endométrio, no carcinoma da célula renal em estado avançado, e no carcinoma hepatocelular (Finn, 2012; ON Cible, 2015).

As lesões aftoides, estomatite associada aos inibidores de mTOR, são observadas em mais de 40% dos casos, predominando nas primeiras semanas de tratamento com gradual desaparecimento. O nível de gravidade 3 ou superior é observado em menos de 10% dos casos. Estas lesões apresentam uma forma de ulcerações aftoides dolorosas bem definidas, algumas vezes circundadas por um halo eritematoso (Sibaud & Vigarios, 2015).

Principais sintomas	Terapêuticas indutoras
MO e Úlceras	Inibidores de mTOR: Évérólimos, temsirolimus Inibidores de fator de crescimento epidérmico (EGFR/HER):

	<p>Cétuximab, erlotinib, géfitinib, panitumumab, afatinib, pertuzumab</p> <p>Inibidores de proteína quinase-quinase ativada por mitogénos (MEK): Trametinib, cobitinib, selumetinib</p> <p>Inibidores de tirosina quinase com atividade angiogénica (VEGF): Sorafenib, dabrafenib, encorafenib</p>
Lesões hiperqueratinosas	<p>Inibidores do proto-oncogene B-RAF (BRAF): Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib</p>
Reações líquenoides	<p>Inibidores de proto-oncogene BCR-ABL (BCR ABL): imatinib</p> <p>Anticorpo monoclonal anti linfócito-B CD20 (Anti-CD20): rituximab</p> <p>Inibidores de checkpoint imunitário (anti-PD1, anti-PDL-1): nivolumab, pembrolizumab</p>
Língua geográfica	<p>Anti-VEGF: Bévacizumab</p> <p>Inibidores de tirosina quinase com atividade antiangiogénica (Anti-VEGF): Sorafenib, sunitiniv, axitinib, pazopanib</p>
Descoloração	<p>Inibidores de BCR ABL Imatinib (pigmentação azul cinza do palato duro)</p> <p>Inibidores de Anti-VEGF: Sunitinib (coloração amarela da mucosa)</p>

Tabela 1. Principais toxicidades orais das terapêuticas alvo anticancerígenas (Adaptado de Sibaud & Vigarios, 2015).

1.3.5 Terapêutica adjuvante

1.3.5.1 Corticoterapia prolongada e aumento de suscetibilidade às infeções

O conceito de corticosteroides é aplicado em oncologia, tanto como analgésicos adjuvantes como a nível paliativo no alívio e tratamento da dor, podendo exibir toxicidade a curto e longo prazo. Os efeitos adversos a nível oral incluem a curto prazo candidíase oral representando um aumento de suscetibilidade às infeções, e a longo prazo, miopatia, ulceração, osteoporose e síndrome de Cushing (Lejeune, Chauffour-Ader, Frasca, e Burucoa, 2018; Leppert & Buss, 2012).

1.3.5.2 Bifosfonatos e reabsorsores ósseos

Foi descrito pela primeira vez em 2003, por Marx, a Osteoquimionecrose (OQN), necrose do tecido ósseo induzido por medicação. O autor relata 36 casos de ONM após o uso

de bifosfonatos (BF) intravenosos para o tratamento de hipercalemia relacionada ao mieloma múltiplo e cancro de mama metastático, PO com hipercalemia de malignidade e metástases ósseas (Theuer, 2003).

Os BF são recorrentes no tratamento do cancro da mama em casos de metástases ósseas, sendo que a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofacial estima que o risco de desenvolver ON da mandíbula durante a QT varia de 0 a 0,019% ou 1,9 casos por 10000 dos pacientes, podendo chegar a 6,7% em caso de exposição a BF. Ainda outro estudo revela que 3,8% dos pacientes com neoplasia de mama desenvolveram Osteonecrose (ON) da mandíbula após período de tratamento prolongado (Ruggiero et al., 2014).

A ação farmacológica primária dos BF cinge a inibição da reabsorção óssea osteoclástica, sendo os BF simples metabolizados por osteoclastos em análogos contendo metileno da Adenosina trifosfato (ATP), o que resulta em deficiência de ATP utilizável e indução de apoptose de osteoclastos (Coxon, Thompson & Rogers, 2006).

Dividem-se em duas categorias, BF não nitrogenados e BF nitrogenados, pelo que os últimos são inibidores mais potentes, atuam principalmente pela inibição da enzima farnesil pirofosfato sintase, que gera depleção do lípidio isoprenoide farnesilo pirofosfato e do geranilgeranil difosfato, nos osteoclastos que, por sua vez, provoca disfunção dos osteoclastos e redução da reabsorção óssea (Coxon et al., 2006).

No contexto oncológico, o mecanismo de ação dos BF é utilizado indireta e diretamente para: (1) redução do desenvolvimento e progressão de metástases ósseas; (2) redução da carga global do tumor esquelético; (3) aumento da densidade óssea; (4) inibição da proliferação de células tumorais e indução de apoptose de células; (5) inibição da adesão e invasão de células tumorais; (6) antiangiogénese; (7) sinergismo com fármacos antineoplásicos; (6) aumento da vigilância imunológica (Braza & Klein, 2013; Clezardin, 2012; Green & Lipton, 2010; Tamura, et al., 2011; Tsubaki, et al., 2012).

As elevadas doses administradas levam ao acúmulo de BF orais no osso, à consequente inibição osteoclástica e consequente bloqueio da reabsorção e remodelação óssea. Esta pode representar a origem do principal efeito adverso dos BF, a ONM (Filleul, Crompton, & Saussez, 2010; Lee et al., 2014; Saad, Segal & Eastham, 2014).

Segundo a teoria de toxicidade direta, os BF têm um efeito tóxico no epitélio oral devido à sua alta concentração no osso. Certos fármacos, como o ácido zoledrónico,

acentuam a diminuição da angiogénese, e levam à consequente formação de novos vasos sanguíneos (com o intuito de menos aporte sanguíneo ao tumor, mas também à interrupção no fornecimento vascular a nível do maxilar). O trauma da mucosa oral resulta na liberação de BF do tecido ósseo subjacente responsável pela falha da cicatrização do tecido mole, o que promoveria a infeção e necrose óssea (Ruggiero et al., 2014).

1.3.6 Transplante de Medula Óssea

1.3.6.1 Considerações gerais

As altas doses de QT no TO, com ou sem RT associada, conduzem à destruição de medula óssea, criando a necessidade de transplante a fim de repovoar a medula óssea. Pacientes submetidos ao TCTH têm um alto risco de desenvolver cáries, devido à inadequada secreção de saliva, que afeta mais de 50% dos pacientes no período pós-transplante. As CO espectáveis para os casos de transplante de medula óssea são as observadas em TO de QT e ainda a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), nos transplantes alógenos, aguda ou crónica, que sobrevém da reação do novo sistema imunitário aos antígenos do hospedeiro (Bogusławska-Kapała, Hałaburda, Rusyan, Gołabek, & Strużycka, 2017; Palmela, 2010).

2. CONSEQUÊNCIAS DOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS NA CAVIDADE ORAL E ABORDAGEM DESSAS COMPLICAÇÕES PELO MÉDICO DENTISTA

Cabe ao MD o conhecimento dos diferentes fatores de risco associados aos diferentes tipos de terapia existente, resultantes da aplicação isolada ou combinada. A preparação de um PT detalhado e abrangente para pacientes submetidos à terapia oncológica é essencial a minimizar o risco de desenvolver essas condições (Levi & Lalla, 2018).

2.1 Consequências a nível da mucosa oral

2.1.1 Mucosite

2.1.1.1 Considerações gerais

A MO é uma consequência negativa, clinicamente relevante, com inflamação da mucosa oral que resulta dos efeitos citotóxicos diretos da radiação ou de agentes antineoplásicos no epitélio oral e da aumentada expressão das citocinas pró-inflamatórias. Está associada a um perfil de sintomas adversos, infeções locais e sistémicas secundárias, limitantes e redutores de capacidade de tolerância do tratamento se não for adequadamente prevenido e controlado (Cinausero et al., 2017; Little et al., 2012).

É um efeito colateral comum à QT e da RT, que pode afetar qualquer porção do trato gastrointestinal. Está presente em praticamente todos os pacientes com CCP, entre 60% a 85% em paciente com TCTH, e entre 20% a 40% dos pacientes com QT convencional. O uso concomitante de QT e/ou agentes direcionados afeta o ADN das células epiteliais basais, desencadeia uma série de eventos biológicos e fatores de transcrição que findam em apoptose e morte celular indireta. A flora oral agrava a resposta das citocinas, estimula mais inflamação o que aumenta o risco de MO (Chitapanarux et al., 2018; Moneim et al., 2017).

Os níveis basais de citocinas salivares em pacientes submetidos a RT-QT não estão associados à gravidade da MO. Em contrapartida, a concentração salivar de IL-6, TNF- α , IL-10 e IL-1 β tende a aumentar consequente ao TO, a partir da terceira semana, e evidencia estar relacionada com a gravidade da MO (Bossi, Lucchesi & Antonuzzo, 2015).

No que se refere à QT, os agentes quimioterápicos induzem taxa de iniciação e gravidade da lesão da mucosa variáveis. Os antimetabólitos 5-FU, metotrexato, irinotecano, agentes alquilantes como a ciclofosfamida e a cisplatina, antraciclinas e taxanos, mostram estar associados à toxicidade da mucosa (Cinausero et al., 2017).

Se a MO resultar do primeiro ciclo de tratamento de QT, a probabilidade de recorrência no ciclo subsequente é alta. As toxicidades mucosas também surgem de uma "overdose" fisiológica. Pacientes com insuficiência hepática e renal podem ter um apuramento de fármacos antineoplásicos, que resulta em maior exposição aos mesmos (Cinausero et al., 2017).

A MO induzida por RT produz dor oral, dificuldades de deglutição, perda do paladar, náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga, perda de peso e diminuição da QDV. A combinação desses sintomas pode levar a atrasos no tratamento, ou até mesmo comprometê-lo a ponto de levar à sua interrupção. A indução de MO dá-se mesmo com doses inferiores a 32 Gy sendo que as doses de pós-operatório ou tratamento definitivo encontram-se frequentemente num intervalo de 60 Gy a 70 Gy (Chitapanarux et al., 2018).

Entre as terapias alvo atualmente empregadas na prática de oncologia, os inibidores de mTOR são os fármacos com maior toxicidade, gravidade e o impacto na mucosa e com estomatite associada bastante profunda (Cinausero et al., 2017).

Em pacientes submetidos ao TCTH, a incidência de MO grau 3 ou 4 pode chegar a

75%, dependendo da intensidade do regime de condicionamento utilizado e do uso profilático do metotrexato na prevenção da DECH. A gestão da MO e gastrointestinal é um dos principais desafios durante o período de aplasia, com risco de sépsis relacionada ao grau de degradação da barreira mucosa e à profundidade da supressão medular (Peterson, Boers-Doets, Bensadoun & Herrstedt, 2015).

2.1.1.2 Aspetos clínicos

As áreas não queratinizadas, como a mucosa, assoalho da boca, ventre da língua e palato mole, são as afetadas com maior frequência. A fase de iniciação da MO passa por presença de eritema, seguido por áreas focais de descamação da mucosa oral, que ocorrem principalmente na submucosa e a nível do epitélio basal. Embora nenhum dano evidente à integridade da mucosa seja observado clinicamente, a biologia do tecido é alterada (Moneim et al., 2017).

A progressão da MO é prolongada e grave, a integridade da mucosa é trespassada, há sinais de ulceração que culminam em ardor. Alterações atróficas ocorrem na mucosa gastrointestinal, culminando em lesão tecidual e morte celular. A integridade e a função epiteliais gastrointestinais são respetivamente destruídas e prejudicadas (Moneim et al., 2017).

A colonização bacteriana nas úlceras da mucosa induz mais inflamação, estimulando a infiltração e a ativação de macrófagos aproximadamente duas semanas após a terapia. Resíduos da parede celular resultantes de bactérias colonizadoras, penetram na submucosa ativando macrófagos no infiltrado. Estes efeitos podem conduzir à hospitalização prolongada, necessidade de nutrição parenteral, dor intensa, risco de infeção, sépsis e aumento do risco de morbilidade e mortalidade (Moneim et al., 2017).

Grau	Aspetos clínicos
0	Normal
I	Dor com eritema
II (moderado)	Eritema oral, úlceras, dieta sólida é tolerado
III (severo)	Úlceras orais, somente a dieta líquida é possível
IV (risco de vida)	A alimentação oral é impossível

Tabela 2. Escala 0-IV de MO da Organização Mundial de Saúde e Critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional de Saúde para eventos adversos (Adaptada de Sroussi et al., 2017).

Grau	Aspetos clínicos
0	Nenhum
1	Sintomas assintomáticos ou leves Intervenção não indicada
2	Dor moderada; não interfere com a ingestão oral; Dieta modificada indicada
3	Severo; Interferências na ingestão oral
4	Consequências com risco de vida; urgente
5	Intervenção indicou morte

Tabela 3. Escala 0-5 de MO da Organização Mundial de Saúde e Critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional de Saúde para eventos adversos (Adaptada de Sroussi et al., 2017).

2.1.1.3 Prevenção

A patogênese da MO é multifatorial e complexa, sendo que nenhum tratamento efetivo foi encontrado até ao momento. Nem toda a MO pode ser prevenida e uma vez que esta se instala, o foco da terapia permanece nos cuidados de suporte, mantendo a hidratação, alívio da dor e prevenção da infeção (Moneim et al., 2017).

2.1.1.4 Higiene Oral Básica

Protocolos de cuidados orais básicos de pré-tratamento e tratamento da irritação da mucosa apresentam impacto positivo no curso e prevenção da MO. Os protocolos abrangem exame detalhado de pré-tratamento, e exclusão de fontes de irritação e infeção da mucosa, educação para a Higiene Oral (HO), atendimento dentário recorrente, colutórios orais com solução salina e de bicarbonato de sódio, medidas dietéticas e comportamentais. Estes procedimentos permitem reduzir a carga bacteriana e, consequentemente, o risco de infeção, resultante de todos os tipos de TO (Cinausero et al., 2017).

Colutório	Composição e instruções	Vantagens	Desvantagens
Soluções neutras	Bicarbonato de sódio dissolvido ¹ / ₁ em água de 2 em 2 horas	Neutraliza ácidos do vómito e refluxo Dilui a saliva espessa Acalma a irritação da mucosa Limpeza de detritos	Nenhuma

Soluções salinas	<p>Sal dissolvido em água a 0,9% 1/2 colher de chá para 250 ml</p> <p>Podem ser adicionados cubos de gelo imediatamente antes da utilização</p>	<p>Não agride a mucosa</p> <p>Acalma a irritação da mucosa</p> <p>Humidifica a mucosa</p> <p>Limpeza de detritos</p> <p>Recomendada para gengivite leucêmica</p>	Nenhuma
Solução salina com bicarbonato de sódio	<p>A solução salina 0,9% tem um pH de 5,2. Ao juntar bicarbonato de sódio, aumentamos o pH até atingir um valor mais neutro</p>	Idênticas às anteriores	Nenhuma
Clorexidina Corsodyl®	<p>5/30 cc, 1 minuto, 3 vezes ao dia, seguidos de 30 minutos sem ingestão de alimentos</p>	<p>Útil na presença de HO insuficiente, em caso de sinais de inflamação ou diminuição de fluxo salivar</p> <p>Potente espectro antimicrobiano</p>	<p>Pode alterar a flora oral</p> <p>Contém álcool</p> <p>Pigmentação dos dentes e restaurações</p> <p>Sabor desagradável</p> <p>Pode promover aparecimento de pseudomonas</p> <p>Evitar o uso simultâneo com soluções de nistatina, pois inibem a ação de uma da outra. Uma hora de intervalo mínimo entre aplicações</p>
Peróxido de hidrogénio	<p>Deve ser diluída 1:4</p> <p>Não recomendável para uso diário e no máximo 2 vezes por dia</p> <p>Útil para limpeza de feridas, úlceras e remoção de secreções espessas</p>	<p>Útil em infeções periodontais com anaeróbios</p>	<p>Atrase a cicatrização</p> <p>Desmineralização do esmalte</p> <p>Sabor desagradável</p> <p>Causa secura da boca, desconforto e sede</p> <p>Pode promover aparecimento de fungos</p>

Tabela 4. Soluções para lavagens orais (Adaptada de Palmela, 2010).

2.1.1.5 Tratamento

Sroussi et al. (2017) designam a MO em pacientes com RT amplamente sintomática e referem diretrizes da associação internacional de Cuidados de suporte de Cancro/Sociedade Internacional de Oncologia Oral para a MO e outras toxicidades com o Nível de Evidência

específico correspondente listado entre parênteses:

(1) Cuidados orais: Protocolos padronizados são recomendados para prevenir a MO em todas as faixas etárias e em todas as modalidades de TO (EMA III) (Sroussi et al., 2017).

(2) Controlo da Dor: Sugere-se colutório com morfina a 0,2% (LOE III) e com doxepina a 0,5% (LOE IV) podem ser usados em pacientes com RT de cabeça e pescoço. Os colutórios combinados com lidocaína e outros ingredientes não são recomendados por falta de evidência (Sroussi et al., 2017).

(3) Benzidamina: Recomenda-se utilização do colutório oral de benzidamina para prevenir a MO em pacientes com CCP recebendo RT de dose moderada até 50 Gy, sem quimioterapia concomitante (QTC) (LOE I). A benzidamina não foi estudada adequadamente na RT com QTC (Sroussi et al., 2017).

(4) Um estudo adicional refere o uso de benzidamina para pacientes que recebem dose de radiação mais alta (≥ 50 Gy) com redução significativa da MO a partir da semana 4 do tratamento com radiação (Sroussi et al., 2017).

(5) Terapia a laser de baixa intensidade por fotobiomodulação: sugere-se utilização do comprimento de onda constando entre 620-810 nanómetros para prevenir OM em pacientes submetidos à RT, sem QTC (NE III). Nenhuma diretriz foi dada para pacientes que receberam QTC, devido à evidência limitada. Os mecanismos podem incluir efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, bem como a promoção da cicatrização (Sroussi et al., 2017).

(6) Zinco: Sugere-se que os suplementos sistémicos orais de zinco podem ser benéficos para a prevenção da OM em pacientes com CO que recebem RT ou QT (LOE III). O mecanismo pode induzir a promoção da cicatrização de feridas (Sroussi et al., 2017).

Segundo o estudo realizado por Chitapanarux et al., (2018) a profilaxia oral para alívio da severidade da MO em pacientes submetidos a altas doses RTCQ com benzidamina HCl apresenta resultados superiores aos colutórios orais com bicarbonato de sódio e permite encorajar a redução da necessidade de recorrer a agentes antifúngicos orais.

Os colutórios de benzidamina HCl por retardar a progressão e reduzir a intensidade da dor, têm um impacto positivo na prevenção da MO. Este método é considerado mais efetivo que a aplicação de 0,2% de clorexidina e iodopovidona, em doentes submetidos apenas a RT

com uma dose de radiação inferior ou igual a 50 Gy (Chitapanarux et al., 2018).

A característica distintiva da benzidamina HCl é a sua componente anti-inflamatória não esteroide propriedades analgésicas, antimicrobianas, antifúngicas e anestésicas. Embora vantajosa na redução da MO, não apresenta efeitos sobre a gravidade da dor ou altera a necessidade de recurso a analgésicos (Chitapanarux et al., 2018).

2.1.2 Xerostomia/ Hipossialia

2.1.2.1 Aspetos clínicos

A radiação pode afetar irreversivelmente a produção e a qualidade da saliva nas glândulas salivares maiores e menores, independentemente do valor da dose utilizada. Desta resultam alterações na redução da capacidade tampão, nas concentrações de eletrólitos salivares, no sistema antibacteriano na quantidade e consistência da saliva, tornando-se escassa, espessa e viscosa (Gupta et al., 2015).

2.1.2.2 Prevenção

O controlo da HO durante todo o tratamento compreende escovagem, 2 a 4 vezes ao dia com escova de cerdas suaves, uso diário do fio dentário, colutório de clorexidina continuado em conjunto e após a escovagem. A profilaxia com fluoreto a 5000 partes por milhão (ppm) com moldeiras deve ser mantida (Gupta et al., 2015).

A proteção das glândulas salivares e redução dos danos resultantes da radiação, pode ser alcançada através de amifostina, fármaco citoprotetor, que se deposita no tecido glandular salivar alcançando a proteção das mesmas. Esta citoproteção é confirmada num estudo clínico em que se observa redução da xerostomia de grau superior a 2 de 78% para 51%, e xerostomia crónica de 57% para 34% após a administração de 200 miligramas (mg) / mililitro (ml) de fármaco citoprotetor (Gupta et al., 2015).

A produção de saliva e o grau de xerostomia pós RTMI, apresenta recuperação e melhoria de resultados em pacientes cuja glândula contralateral é poupada. O volume da glândula permanece inalterado com diminuição ou perda isolada da função excretora (Gupta et al., 2015).

2.1.2.3 Tratamento

A ingestão frequente de água é aconselhada para conforto do paciente. Adicionalmente, é considerada a utilização de spray de saliva artificial e gel hidratante oral.

Os lábios podem bem ser lubrificados com vaselina ou uma preparação com lanolina. Os pacientes devem ser prevenidos a evitar o consumo de café, chá, bebidas alcoólicas com cafeína e colutórios com álcool pois representam causas de desidratação (H. M. Wong, 2014).

A estimulação salivar pode ser alcançada com recurso a pastilhas elásticas com sorbitol ou xilitol e a atividade residual das glândulas salivares e a taxa salivar podem ser aumentadas por estimulação de saliva com agonistas muscarínicos colinérgicos como a pilocarpina e a cevimelina (Gupta et al., 2015).

Para alívio da xerostomia, os lubrificantes mucosos orais e substitutos de saliva são o tratamento eleito em pacientes que não respondem à estimulação farmacológica gustativa ou mastigatória, apesar de desvantajosos pela curta duração do alívio que proporcionam (Gupta et al., 2015).

Os agentes sialogogos permitem aumentar as taxas de fluxo salivar total não estimuladas, no período de 3 e 6 meses, em pacientes que receberam pilocarpina com dose superior a 2,5 mg 3 vezes ao dia por 8-12 semanas (Gupta et al., 2015).

Em alguns casos a acupuntura complementada com eletroestimulação é o melhor método descrito para fornecer alívio da xerostomia (Gupta et al., 2015).

2.1.3 Disgeusia

Estima-se que cerca de 50% a 75% dos PO sofram de capacidade distorcida ou lesada do paladar. Ainda que leve e bem tolerada, a capacidade gustativa alterada afeta consequentemente o apetite e reduz a ingestão calórica induzindo a perda de peso e alteração do estado nutricional. Todas estas alterações exercem grande impacto na QDV do paciente. Apesar da reversibilidade quando doses de radiação são aplicadas, a disgeusia pode perdurar até mais de um ano após o fim do tratamento (H. M. Wong, 2014).

2.1.3.1 Tratamento

Como estratégia de tratamento a suplementação de zinco tem sido sugerida por vários estudos para melhorar os efeitos debilitantes da disgeusia, onde a anidrase carbónica 6 pode ser estruturalmente importante nas proteínas responsáveis pela regulação dos poros do botão gustativo. A vitamina D pode ser igualmente considerada como suplemento, uma vez que são relatadas melhorias no tratamento da disgeusia (H. M. Wong, 2014).

2.1.4 Periodontite

A alteração da flora, a perda acelerada do tecido de suporte dentário, a perda significativa do nível de inserção periodontal bem como a recessão gengival são alterações registadas observadas em pacientes pós-RT, comparativamente ao início do tratamento (Sroussi et al., 2017).

Pacientes sob tratamento de RT do CCP são pacientes sob risco aumentado de doença periodontal em comparação com a população em geral, sendo esta associação marcada pela relação dose-dependente da RT na saúde periodontal. A hipossalivação consequente ao TO e a perda dos efeitos protetores da saliva podem predispor à periodontite (Sroussi et al., 2017).

À medida que a lubrificação salivar é perdida, a mucosa torna-se pegajosa e observa-se dificuldade na deglutição e aderência dos alimentos aos dentes. Há também registo de queixas de sensação de ardor ao ingerir comida picante. Estes fatores resultam em menor ingestão nutricional e consequente perda de peso. A mucosa seca é também mais propensa a sangramento que resulta em sangramento nas gengivas (Gupta et al., 2015).

A periodontite pré-existente e o avanço progressivo da doença periodontal têm potencial agravamento durante o TO, podendo levar à necessidade de exodontias e representar um fator desencadeador de ORN. Por esta razão o planeamento antecipado da estratégia a adotar é mandatário, garantindo o tempo necessário para efetuar os procedimentos e tratamentos dentários (Sroussi et al., 2017).

Nos pacientes sob tratamento de RT de dose elevada, com envolvimento de regiões com periodonto gravemente comprometido, as exodontias necessárias devem ser realizadas antes do início do TO. Os dentes que apresentam perda de inserção periodontal e dentes que no futuro, necessitam de tratamento cirúrgico devem ser extraídos antes da RT. Os dentes envolvidos podem ter mobilidade, ou bolsas periodontais que requerem exame completo para identificação do problema e planeamento consequente (Sroussi et al., 2017).

2.1.5 Disfagia

Caracteriza-se como sendo uma das CO com maior incidência no PO, incidindo em 12% a 38,5% dos pacientes tratados com RT primária ou QT. A disfagia é considerada crónica quando a dose de radiação é incidida em regiões musculares críticas da deglutição, incluindo os músculos constritores da faringe, supra-hióideo e a laringe (A. T. T. Wong et al., 2017).

A propensão para a disfagia crónica é superior em pacientes com ORN, onde o grau da ORN é significativamente associado à sua prevalência. Pacientes com ORN tendem a ter problemas maiores a nível da deglutição, dentes, gengivas e interferência nas atividades normais. Num estudo realizado em pacientes com ORN, o grau 4 estaria associado a 75% dos pacientes estudados com disfagia crónica, onde 5 de 6 pacientes teriam sido submetidos a mandibulotomia com retalho livre vascularizado (A. T. T. Wong et al., 2017).

A disfagia crónica em sobreviventes de CCP é uma consequência do tratamento de RT com doses de radiação superiores a 50 Gy a incidir no eixo faríngeo, estruturas da cavidade oral e orofaringe, ou em pacientes com ORN de alto grau que recorreram a recessão cirúrgica para o tratamento da mesma (A. T. T. Wong et al., 2017).

2.1.6 Dor orofacial

A Dor orofacial (DOF) relativa ao cancro apresenta múltiplas causas destacando os fatores mecânicos e bioquímicos, leucemias, linfomas e mieloma com manifestações de cabeça e pescoço e envolvimento direto de tecidos orais ou infeção secundária causada por imunossupressão. A dor pode ainda manifestar-se como desordem temporomandibular, dor neuropática orofacial com envolvimento de nervos cranianos em tumores intracranianos ou como implicação do TO (Ferreira, Friction & Rhodus, 2017).

A gestão bem-sucedida da DOF requer conhecimento de fatores etiológicos e contributivos, compreensão da neurobiologia da dor e abordagem dos componentes da dor do paciente. A abordagem multidisciplinar deve acometer as componentes sensoriais e fisiológicas, dimensões afetivas e cognitivas, assim como questões comportamentais e socioculturais (Ferreira et al., 2017).

Segundo Ferreira et al. (2017) a DOF pode apresentar como causas: (1) doença regional; (2) Cancro metastático da mama, pulmão trato gastrointestinal e próstata com metástases a nível da cabeça, pescoço e cavidade oral; (3) Envolvimento oral de cancros de origem sistémica.

Até ao momento, a analgesia controlada pelo paciente com morfina é recomendada apenas no tratamento da dor relacionada à OM em pacientes hematológicos. O recurso a fentanil transdérmico, colutórios com morfina e doxepina são outras opções possíveis em vários contextos clínicos para o controlo da dor, exercendo um papel crucial na melhoria da QDV do paciente (Cinausero et al., 2017).

Diagnóstico e tratamento da doença primária: TO
Diagnóstico e tratamento de infeções: HSV; Candidíase; Infecção dentária, periodontal e de glândulas salivares
Gestão de sintomas
Agentes tópicos: Anestésicos; Analgésicos (Citoquinas, Prostaglandinas, outros.)
Escala Who:
Agentes tópicos: Anestésicos, analgésicos
Analgésicos (prostaglandinas, COX2)
Agentes opioides suaves combinados
Opioides fortes e analgésicos não esteroides, acetaminofeno
Medicação adjunta de ação central: Anticonvulsionantes e antidepressivos
Tricíclicos, gabapentinoides, inibidores de recetores de serotonina norepinefrina
Anxiolíticos, calmantes, relaxantes musculares
Técnicas adjuvantes:
Terapias físicas com aplicações orofaciais; Acupuntura; Laser de baixa intensidade; Técnicas psicológicas
Avaliação e monitorização de hipossalivação
Gestão de sensibilidade dentinária

Tabela 5. Gestão da dor de cancro orofacial (Adaptada de Ferreira et al., 2017).

2.1.6.1 Anestésicos tópicos

No controlo da dor leve e moderada recomenda-se a aplicação de anestésicos diretamente sobre as lesões em concentrações suficientes, durante o tempo necessário para permitir uma penetração com frequência variável segundo a severidade da dor (Palmela, 2010).

Fármacos	Exemplos
Anestésicos verdadeiros Lidocaína Benzocaína Oxibuprocaína	Lidonostrum [®] (gel ou spray), Xilocaína [®] (gel e spray) Dentispray [®] (spray), Hurricaine [®] gel Anestocil [®] colírio

Tabela 6. Anestésicos tópicos (Adaptada de Palmela, 2010).

2.2 Consequências a nível dos músculos e articulação temporomandibular

2.2.1 Limitação de abertura interoclusal e trismo

2.2.1.1 Aspectos gerais

A RT pode causar inflamação e fibrose dos músculos da mastigação e consequentemente redução da abertura da boca, considerado trismo quando severamente restrito. É frequente em casos em que o tumor invade os músculos da mastigação e em casos de intervenção cirúrgica para além da fibrose induzida por radiação tardia. Setenta e oito por cento dos pacientes experienciam graves dificuldades na mastigação após cirurgia de cabeça e pescoço, com implicações na QDV (Rajesh et al., 2017; Sroussi et al., 2017).

Fatores de riscos desencadeantes relacionados com cancro são o tamanho do tumor, dose elevada da RT, a localização do tumor, e trismo resultante da MO. A MO e a fibrose muscular causadas por fatores associados ao cancro e relacionados à fibrose da submucosa oral (FSO) conduzem ao desenvolvimento de trismo (Li, Chang, Chiang, Lin, & Chen, 2018).

Os efeitos tardios da RT no CCP envolvem estruturas anatómicas nas diferentes regiões irradiadas pela RT, como lesões a nível dos vasos, nervos e músculos. O trismo, a disfunção temporomandibular e função limitante de fibrose dos lábios e da língua podem-se manifestar como efeitos colaterais tardios da RT. A RT causa alterações inflamatórias nos músculos da mastigação e região da ATM que podem induzir a fibrose muscular. A fibrose nos músculos mastigatórios, particularmente os pterigoides laterais, pode resultar em trismo (Sroussi et al., 2017).


Rajesh et al. (2017) relatam um estudo que refere uma alteração média de abertura interoclusal de 45,58 milímetros (mm) pré-RT para 42,53 mm em seis meses de RT. Estes resultados apoiam a existência de uma redução média de 3 mm na abertura intraoral máxima dos participantes do estudo. A suscetibilidade de desenvolver de trismo durante o tratamento de RT é maior no sexo feminino, que exprime uma média de abertura máxima consideravelmente inferior. Os indivíduos do sexo feminino representados neste estudo transitam de uma abertura interoclusal máxima média inicial de 40,74 mm para 37,75 mm após seis meses de tratamento.

A incidência de trismo induzido por RT em pacientes com CCP varia entre 5% e 45%, verificando-se uma diminuição considerável para a maioria dos pacientes que recebem tratamento com doses de radiação curativa de RTMI (Sroussi et al., 2017).

A cicatrização pós-operatória e contração cicatricial pós cirurgia CCP resultam numa restrição da abertura interoclusal até menos de 35 mm. Os procedimentos que podem levar ao trismo incluem cirurgia maxilar com envolvimento da inserção dos músculos pterigóideo medial e lateral, das placas pterigoides e mandibulotomia com envolvimento de qualquer um dos músculos da mastigação (H. M. Wong, 2014).

2.2.1.2 Tratamento

Segundo o Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018) após o início da RT os pacientes devem executar exercícios físicos em ambulatório, para auxiliar a combater a perda de mobilidade e a diminuição da abertura máxima intraoral. Os exercícios de alongamento ativos consistem nos seguintes passos:

- 1). Recorrendo ao dedo indicador massajar o músculo masséter e com o dedo médio massajar a zona do osso zigomático, executando um movimento de deslize até ao bordo inferior da mandibular, que permitirá identificar os pontos de maior tensão, através de movimentos insistentes em sentido circular durante 30 segundos. Repetir os movimentos 2 a 3 vezes ao dia (Figura 2.a) (MSKCC, 2018).
- 2). Em frente a um espelho o paciente observar se executa os exercícios de alongamento corretamente, que devem ser executados sem dor (MSKCC, 2018).
- 3). Abrir a boca no máximo de abertura possível, e manter esta posição com a sensação de bom alongamento sem dor associada ao mesmo (Figura 2.b) (MSKCC, 2018).
- 4). Mover a mandíbula para a direita e esquerda mantendo durante 3 segundos em cada lado (Figura 2. c e d) (MSKCC, 2018).
- 5). Mover a mandíbula num círculo. Executar 5 ciclos em cada direção (MSKCC, 2018). 

Como exercícios de alongamento passivos executados sem resistência, é sugerido colocar um polegar sob os dentes da arcada superior na linha média, e o indicador da mão livre nos dentes da arcada inferior, exercendo força no sentido oposto ao movimento das arcadas (Figura 2. e) (MSKCC, 2018).

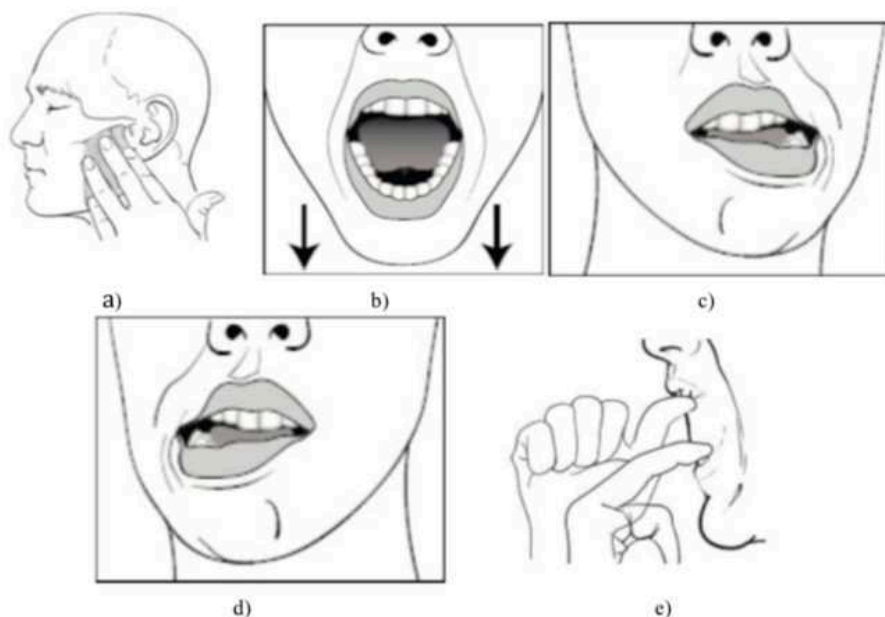


Figura 2. Fisioterapia para trismo: a) Massagem do masséter; b) Exercício de abertura/fecho; c) Movimentos da mandibular direito; d) Movimento na mandibular esquerdo; e) Exercícios de alongamento passivos (Adaptada de MSKCC, 2018).

2.2.1.3 Dispositivos

Um estudo prospectivo de intervenção realizado por Pauli, Fagerberg-Mohlin, Andréll e Finizia (2014) que investiga o impacto do exercício estruturado no trismo, conclui a eficácia na significativa melhoria da capacidade de abertura interoclusal. Os de exercícios de mobilização da mandíbula usam recurso a dispositivos de mandíbula Therabite® ou Engström. Os pacientes que se submeteram a executar os exercícios estruturados relataram, após TO, uma melhoria nos sintomas na QDV, quando comparados ao grupo controlo.

Vários dispositivos têm sido aplicados no tratamento do trismo oncológico relacionado à FSO, que inclui dispositivos de abertura passiva como depressores ou espátulas para proporcionar desempenho oral otimizado. Apesar de aceites com alto grau satisfação por parte dos pacientes os tratamentos convencionais expõem dificuldades no treinamento e execução do protocolo que é variável de operador a operador e exhibe resultados imprevisíveis (Li et al., 2018).

Recentemente, dispositivos como Therabite e Dynasplint disponibilizam um conjunto completo de protocolos de execução permitindo auxiliar a prática dos exercícios de abertura interoclusal com resultados aprimorados e melhor custo-efetividade que os métodos tradicionais (Li et al., 2018).

De modo geral segundo a literatura, os resultados dos exercícios realizados com Dynasplint parecem ser semelhantes aos resultados dos exercícios na terapia com TheraBite® Jaw Motion Rehabilitation System™. A motivação para a execução correta dos exercícios baseia-se na percepção dos resultados, autodisciplina e no executar de um objetivo bem definido. Os efeitos dos exercícios do Dynasplint e autodisciplina favoreceram a motivação dos pacientes para a execução dos mesmos (Kamstra, Reintsema, Roodenburg, & Dijkstra, 2016).

Li et al. (2018) efetuam um estudo que, ao contrário de estudos retrospectivos já existentes apenas com evidências de eficácia dos dispositivos no tratamento do trismo, investiga o impacto e as influências do tratamento baseado em exercícios em pacientes com CCP e trismo. Foram comparados dois grupos segundo os mesmos parâmetros, com utilização de EZBite e Therabite, donde se conclui existir uma melhoria superior no grupo EZBite com uma abertura interoclusal aumentada e melhorias nos aspetos da QDV com base em avaliações quantitativas. Outra vantagem do dispositivo EZBite é o custo-efetividade. As limitações do estudo, incluem viés de seleção e um pequeno tamanho da amostra.

2.3 Consequências a nível dos tecidos duros da cavidade oral

2.3.1. Cárie dentária

A estrutura dentária é mantida graças à capacidade de manutenção, controlo do pH, remineralização e efeitos antimicrobianos da saliva. O risco de cárie dentária, durante a RT, é aumentado graças à hipossalivação resultante da diminuição do fluxo salivar (Sroussi et al., 2017).

Existe evidência na correlação do risco de cárie e a dose de RT exercida na proximidade das glândulas parótidas e, muito embora os dados sobre a exposição da glândula submandibular sejam limitados, é antecipado que a função dessas glândulas seja importante na manutenção da saúde oral. A incidência de radiação das glândulas salivares provoca alterações na composição da saliva, e no volume de saliva produzido, que causa alteração na capacidade de prevenir a desmineralização dentária (Sroussi et al., 2017).

As alterações da flora oral resultam num aumento de micro-organismos acidogénicos e cariogénicos das espécies de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* e *Candida albicans*. A mudança na flora oral para bactérias cariogénicas, a redução do fluxo salivar e a alteração da composição da saliva, capacidade tampão, pH e imunoproteínas resultam num aumento do

risco de cárie, juntamente com elevado risco de infecções periodontais (Gupta et al., 2015).

O termo “cárie de radiação” é recorrentemente utilizado para descrever a cárie desencadeada pós RT. Embora a radiação possa afetar diretamente a estrutura e as propriedades mecânicas dos dentes, há pouca evidência de que a patogénese da cárie radioterápica difira da cárie clássica, em outras populações de pacientes com hipossalivação. A cárie associada à radiação apresenta maior taxa de recorrência, maior risco de falha do tratamento dentário, exige procedimentos adicionais e incide em superfícies não clássicas dos dentes como pontas de cúspides e cavidades na margem gengival, quando comparada à cárie clássica (Sroussi et al., 2017).

2.3.1.1 Prevenção

O risco está relacionado à desmineralização, mudança da flora oral, dificuldade na HO e possível mudança para uma dieta cariogénica, pelo que se recomenda que o paciente sustente um plano abrangente de gestão de saúde oral, com consultas regulares, para despiste precoce de lesões de cárie, e aplicações de flúor em vernizes, colutório, pasta dentífrica com alto teor de flúor e dispositivos complexos de liberação lenta de flúor (Sroussi et al., 2017).

São recomendadas a cada 6 meses visitas de acompanhamento periódico para deteção precoce de cárie e preservação da saúde oral. É aconselhado seguimento com maior frequência, dependendo da persistência da hipossalivação e da progressão da desmineralização dentária, cárie e estado periodontal (Sroussi et al., 2017).

A inclusão do plano pró-ativo, simultaneamente com o esforço de salvaguardar a função salivar e estimular a função da glândula residual, pode melhorar o controlo da cárie em pacientes oncológicos de alto risco (Sroussi et al., 2017).

2.3.1.2 Tratamento

Embora não exista um método preciso de prognóstico absoluto aos dentes de forma individual, é executada uma avaliação abrangente correspondente a cada dente antes da RT. Para auxílio do planeamento, é utilizado um sistema de classificação baseado na condição periodontal, capacidade de restauração, estado endodôntico e a posição dos dentes. Todas as lesões de cárie devem ser restauradas antes da RT contribuindo à diminuição do risco de progressão da doença (Sroussi et al., 2017).

2.3.1.3 Terapias e tratamento de suporte

Todos os pacientes em tratamento de RT devem ser colocados em regime rigoroso com alto teor de flúor. O eventual dano às glândulas salivares e a hipossalivação consequente, obrigam a terapia com flúor continuada por tempo indefinido, como prevenção da desmineralização a evitar o desenvolvimento de cárie dentária (Sroussi et al., 2017).

Existem várias recomendações para uma ampla variedade de regimes. Colutórios com NaF a 2,2% ou 3%, aplicação de NaF 1% a cada dois dias em moldeiras personalizadas, aplicação diária 0,4% de fluoreto de estanho e dentífrico dentário de NaF a 1,1%, duas vezes ao dia. As aplicações de flúor devem continuar enquanto a hipossalivação persistir (Kufta et al., 2018).

Embora todos os métodos sejam eficazes, o gel de flúor aplicado com moldeiras personalizadas mostrou ser o mais confiável na prevenção da cárie pós-irradiação. Os benefícios em pacientes sob protocolos rigorosos de flúor foram bem descritos, sendo que 84% dos pacientes que sob tratamento de RT evitaram possíveis extrações (Kufta et al., 2018).

Produtos remineralizantes à base de cálcio e fosfato são indicados, em caso de desmineralização de esmalte em pacientes com produção de saliva diminuída. Colutórios com clorexidina antisséptica para reduzir a carga microbiana cariogénica e sialogogos para estimular o fluxo salivar devem ser considerados. O estímulo da produção salivar pode ser alcançado por meio de pastilhas sem açúcar ou xilitol, com reforço de flúor ou outros elementos preventivos de cárie (Sroussi et al., 2017).

2.3.2 Osteorradionecrose

2.3.2.1 Aspectos gerais

A ORN é uma evidência clínica e/ou radiológica de osso não vital, sem analogia à sua extensão, numa zona desprovida sinais de cicatrização, por mais de um mês com ou sem intervenção clínica subjacente. Considera-se ORN na exclusão de osteomielite, recorrência do tumor, metástase e Osteonecrose do maxilar relacionada com medicação (ONMRM). Os achados puramente radiológicos devem ser apoiados por achados clínicos e ou histopatológicos (Sathasivam, Davies, & Boyd, 2018).

A RT cervicofacial expõe risco de ON, desde algumas semanas a vários anos após a radiação, em 81% dos casos. Existe uma relação direta fisiopatológica entre a ocorrência de ORN e a dose de radiação indicada, onde valores de 40-60 Gy são considerados médios e, valores a partir de 60 Gy são considerados elevados. A incidência desta complicação expõe taxas decrescentes, ocorrendo com menos frequência, provavelmente associado ao aumento da RTMI. Ainda assim os valores são significativos com uma incidência estimada de 6,4% em pacientes com CCP (A. T. T. Wong et al., 2017; Catherine et al., 2012).

2.3.2.2 Classificação

Segundo Robard, Louis, Blanchard, Babin e Delanian (2014) a classificação de Marx tem por base a resposta ao tratamento. O objetivo desta classificação foca-se em categorizar a ORN de forma a saber como atuar perante a mesma.

Estádio 1	Exposição óssea inferior a 2m Região irradiada após 6 meses, com o sem dor Sinais radiográficos de desmineralização difusa
Estádio 2	Sem resposta a tratamento do estágio 1 ou exposição óssea superior a 2mm
Estádio 3	Sem resposta a tratamento do estágio 2 Fratura patológica, fistula oro-cutânea ou bordo da mandíbula afetado

Tabela 7. Classificação da ORN segundo Marx e Meyer (1983) (Adaptada de Robard et al., 2014).

Nadella, Kodali, Guttikonda, e Jonnalagadda (2015) referem a classificação de Epstein tendo em conta a progressão ou a cronicidade da doença.

Estádio 1	Resolvido ou restabelecido
Estádio 2	Crónica > 3 meses não progressivo
Estádio 3	Ativa ou progressiva

Tabela 8. Classificação da ORN segundo Epstein et al. (1987) (Adaptado de Nadella et al., 2015).

A classificação segundo Notani tem por base a apresentação clínica da ORN, com foco na localização e tamanho a fornecer mais informações ao clínico (Nadella et al., 2015).

Estádio 1	Confinada ao osso alveolar
Estádio 2	Até ao canal do nervo alveolar
Estádio 3	Extensa, ultrapassa o canal do nervo alveolar inferior, com fratura patológica ou fistula

Tabela 9. Classificação da ORN segundo Notani et al. (2003) (Adaptado de Nadella et al., 2015).

2.3.2.3 Prevenção

Baseados nos resultados relatados por Sathasivam et al. (2018) são propostas várias recomendações sustentadas na prevenção, para reduzir a ocorrência de ORN. Os autores sugerem: (1) que a duração do diagnóstico de exposição de osso seja reduzida a 1 mês; (2) cessação tabágica fortemente recomendada; (3) controle da glicemia; (4) avaliação dentária pré-RT pelo menos 1 mês antes do início da RT, para execução de Cirurgia Dento-alveolar (CDA) necessárias 2 a 3 semanas antes da 1ª sessão; (5) os pacientes devem ser avaliados pelo MD duas semanas após o CDA para garantir que o local cirúrgico tem bom prognóstico de regeneração; (6) os pacientes devem ser acompanhados de forma vitalícia após término do TO.

2.3.2.4 Diagnóstico

Diagnóstico clínico

São sinais clínicos de ORN trismo, dor, supuração, sintomas neurológicos, celulite, anestesia, disgeusia, *fetor oris*, úlceras, e fruto do agravamento presença de fistulas intra ou extraorais, infecção local ou sistêmica, dificuldades na abertura da boca, mastigação, fala e hemorragia. Aquando necrose da mucosa com exposição do óssea persistente por mais de 3 meses, poderá resultar irritação física dos tecidos adjacentes. Nos pacientes tratados com RTFE, são frequentes alterações ósseas no corpo da mandíbula em regiões pré-molares e molares, enquanto se tratados com braquiterapia, as superfícies linguais ou vestibulares são afetadas (Chronopoulos, Zarra, Ehrenfeld, & Otto, 2018).

Diagnóstico radiográfico

Chronopoulos et al. (2018) relatam como referências de métodos de diagnóstico da ORN, radiografias, TC, ressonância magnética, ultrassonografia com Doppler, medicina nuclear e espectroscopia no infravermelho, sendo que os recursos da imagem dos métodos de diagnóstico não estão correlacionados com a gravidade da doença.

A Ortopantomografia (OPT) é o método imagiológico de eleição no diagnóstico de

ORN uma vez que permite identificar primeiramente possíveis lesões ósseas suspeitas. Este deve ser, sempre que possível, complementado com status radiográfico e fotografias intra e extraorais. Na análise da OPT, a ORN é exibida como uma imagem radiolúcida indefinida, sem demarcação esclerótica, que circunda a zona necrótica. Áreas radiopacas podem ser identificadas quando se formam sequestros ósseos (Chronopoulos et al., 2018).

Várias características radiográficas são descritas para identificar ORN. Desde aparência normal até áreas osteolíticas localizadas, extensas áreas osteolíticas, sequestro e fratura onde as zonas radiolúcidas indicam cavidades pós-exodontia visíveis por mais de 12 meses (Chronopoulos et al., 2018).

O diagnóstico imagiológico é fundamental, permitindo visualizar lesões radiográficas, ainda que ausente sintomatologia ou sinais clínicos na mucosa que reveste a lesão. Nos estágios iniciais, a ORN não é detetável radiograficamente, sendo que as alterações radiográficas mais definitivas na doença precoce são o aumento da radiodensidade, bem como uma lesão mista radiopaca/radiolúcida, na qual áreas radiolúcidas representam destruição da cortical e perda do osso trabecular (Chronopoulos et al., 2018; Owosho et al., 2018).

2.3.2.5 Prevenção

Recomendações para Prevenir ORN no Paciente Submetida a Radiação da Cabeça e Pescoço	
1.	Exodontia de dentes com prognóstico questionável e sem esperança pelo menos 2 semanas antes da RT.
2.	Evitar exodontia durante a RT: <ul style="list-style-type: none"> • A mandíbula tem risco superior que a maxila; • As regiões posteriores estão em maior risco que os anteriores.
3.	Minimizar a infecção: <ul style="list-style-type: none"> • Uso profilático de antibióticos: Administrar 2 g de penicilina IV por via oral 1 hora antes do procedimento cirúrgico; • Após a cirurgia: continuar com penicilina VK 500 mg quatro vezes um dia durante 1 semana.
4.	Minimizar a hipovascularização após a RT: <ul style="list-style-type: none"> • Usar anestésicos locais sem lidocaína (por exemplo, prilocaína pura ou forte) para procedimentos dentários; • Minimizar ou evitar o uso de vasoconstritor; se necessário, considerar epinefrina de baixa concentração (1: 200 000 ou menos); • Considerar a oxigenoterapia hiperbárica.
5.	Minimizar o trauma: <ul style="list-style-type: none"> • A terapia endodôntica é preferível à exodontia (se o dente for restaurável); • Técnica cirúrgica atraumática é essencial; • Evitar elevações do periosteio; • Limitar a exodontia a dois dentes por quadrante por consulta; • Irrigar com solução salina, obter encerramento primário, eliminar os bordos ósseos ou

espículas.

6. Manter uma boa HO:

- Irrigação oral;
- Colutórios antimicrobianos (clorexidina);
- Géis de flúor;
- Eliminar tabaco;
- Agendar consultas frequentes de recuperação pós-operatória.

Tabela 10. Recomendações para prevenir a ORN no paciente submetida a radiação da cabeça e pescoço (Adaptada de Little et al., 2012).

2.3.2.6 Tratamentos

Método conservador no manuseamento da Osteorradionecrose

O método conservador consiste na irrigação local com solução salina NaHCO₃ ou clorexidina a 0,12%, administração sistémica de antibióticos em períodos de episódios infecciosos agudos, prevenção de substâncias irritantes, como o uso de tabaco, álcool, prótese dentária, instruções de HO e ainda a manipulação simples da lesão com remoção suave do sequestro sem anestesia local (Nadella et al., 2015).

Tratamento por terapias farmacológicas

Clorexidina

A solução de clorexidina, na percentagem de 0,12%, dada a sua capacidade bactericida para microrganismos *Gram+* e *Gram-* e certas leveduras, atua como agente antisséptico e reduz o risco de infeção do osso exposto, sendo utilizada numa fase inicial do tratamento (Sultan et al., 2017).

Oxigénio hiperbárico

A utilização de Oxigénio Hiperbárico (OHB) é considerada a nova modalidade preventiva com futuro promissor na gestão da ORN. A teoria de que a ORN assenta nos conceitos de hipoxia, hipocelularidade e hipovascularidade e é com base nesta conceção que a alta tensão de oxigénio do OHB é considerada causa do aumento síntese de colagénio, da angiogénese e do estímulo da epitelização para melhor cicatrização de feridas. Este deve ser utilizado excecionalmente em pacientes considerados em alto risco após falha na terapia conservadora e na ressecção cirúrgica subsequente, devido ao seu custo e considerações de acesso à técnica bem como limitação de estudos da sua eficácia (Sultan et al., 2017).

É referido por Nadella et al. (2015) que a utilização do OHB melhora a densidade

celular fibroblástica, uma vez que limita a quantidade de tecido não viável a ser removido cirurgicamente, e melhora a cicatrização de feridas, preparando os tecidos para reconstrução, quando indicado.

Sultan et al. (2017) sugerem, com base na revisão da literatura realizada, as seguintes diretrizes a aplicar (Tabela 1), independentemente da dose de radiação exposta à mandíbula ou maxila na prevenção e gestão da ORN.

Fase 1 Tratamento inicial	Aplicação tópica com colutório oral antimicrobiano com clorexidina 0,12% Desbridamento e/ou sequestro não cirúrgico
Fase 2 Iniciar se a resposta adequada * Não é alcançada durante a fase 1	Manter Colutório oral com clorexidina a 0,12% Iniciar terapia com antibiótico sistêmico com classe, dose, duração e frequência adequada Desbridamento e/ou sequestro não cirúrgico se necessários
Fase 3 Iniciar se resposta adequada; Não é alcançada durante a fase 1	Continuar com o tratamento conservador da fase 1 e 2 Considerar intervenção cirúrgica, ressecção da zona de osso necrótico, com ou sem recurso a OHB
* Resposta adequada é definida por ausência de dor e infecção	

Tabela 11. Sugestão de sequência de tratamento para ORN da base da mandíbula baseada em consensos (Adaptada de Sultan et al., 2017).

Óxido de Cério (CeO₂)

Num estudo de Wang et al. (2016) é empregado óxido de cério, nanopartícula utilizada como protetor de degeneração neuronal, anti-inflamatório, e agente antioxidante apurando a sua utilidade na preservação da vitalidade das células osteoblásticas *in vitro*. Os autores concluíram a sua capacidade de preservar a vitalidade, redução dos danos no ADN e capacidade de captar radicais livres produzidos pela radiação.

Amisfostina

Para além da utilização como agente citoprotetor, neutralizador de radicais livres e reparador de ADN, a amisfostina é utilizada na prevenção de xerostomia, em doentes com

CCP, e tem sido recentemente avaliada, em relação aos possíveis efeitos a nível de proteção tecidual do osso (Donneys et al., 2014; Felice et al., 2015; Page et al., 2015; Tchanque-Fossuo et al., 2013).

Antibioterapia

Há fraca evidência de que o uso de antibióticos confere uma redução do risco absoluto na ORN em comparação com a não utilização de antibiótico, à exceção do uso profilático em caso de após exodontia, desencorajando o uso deste quando não há evidência de infecção (Beech, Robinson, Porceddu, & Batstone, 2014).

Terapia com ultrassons

A terapia com ultrassons tem a capacidade de induzir a formação óssea e acelerar a reparação óssea em animais e humanos, *in vitro*. Esta promove a angiogénese, estimula a atividade dos osteoblastos por aumento da produção de óxido nítrico e prostaglandina E2, agentes vasodilatadores durante a formação e remodelação óssea, e induz a proliferação celular e a síntese de proteínas. Recorre-se então a esta terapia no tratamento e prevenção da ORN, uma vez que permite uma melhor cicatrização das lesões (Al-Bazie, Bahatheq, Al-Ghazi, Al-Rajhi, & Ramalingam, 2016; Kim, Lee, Park, & Choi, 2015; Nadella et al., 2015).

Fibrina rica em leucócitos e plaquetas

Fibrina rica em plaquetas (PRF) é um concentrado de plaquetas de segunda geração e tem a capacidade de regular a inflamação e estimulação de agentes quimiotáticos. A técnica de PRF é uma modalidade de tratamento alternativa que pode ser eficaz para o encerramento da exposição óssea e cicatrização de tecidos em pacientes com ORN. No entanto, um método que incorpora o uso de concentrados de plaquetas é a fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF). Caracteriza-se pela não adição de substâncias químicas, o que permite os processos naturais de coagulação, e características que diferem daquelas do PRP, não se dissolve rapidamente após o uso, o que leva a um aumento no tempo de vida das citocinas e mostra uma incorporação substancial dos fatores de crescimento de plaquetas e leucócitos na arquitetura mais favorável da matriz fibrosa fisiológica. A função dos leucócitos nos concentrados de plaquetas constituem ação anti-infecciosa, regulação imunológica e capacidade de produzir grandes quantidades de Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) (Gönen & Yılmaz Asan, 2017; Kim, Kim, & Kim, 2014).

Pentoxifilina e Tocoferol

A pentoxifilina, derivado da metilxantina, que exerce um efeito anti-TNF, tem a capacidade de aumentar a flexibilidade eritrocitária e a atividade da colagenase *in vitro*, dilatar os vasos sanguíneos, inibir as reações inflamatórias *in vivo*, a proliferação de fibroblastos dérmicos humanos e a produção de matriz extracelular (Nadella et al., 2015).

O tocoferol (vitamina E) elimina as espécies reativas de oxigênio que foram geradas durante o stress oxidativo e protege as membranas celulares contra a peroxidação de lipídios, inibição parcial do TGF-1 e expressão de genes pró-colagénios, reduzindo assim a fibrose (Nadella et al., 2015).

As espécies reativas de oxigênio geram fibrose, induzida por radiação e promovem ORN dos maxilares. Com o intuito de reverter transformação do oxigênio, surgem novos esquemas terapêuticos, onde é introduzido o efeito antifibrótico potente, exercido pela sinergia executada pela Pentoxifilina e o Tocoferol. O tratamento consiste em 400 mg de Pentoxifilina duas vezes por dia e 1000 unidade internacional (UI) de Tocoferol uma vez por dia (Nadella et al., 2015).

Células estaminais

Estas células podem ser colhidas da medula óssea ou da polpa dentária e introduzidas no local da lesão conjuntamente com matrizes de osso autógenos ou alógenos. Quer na sua apresentação *in vitro* quer em experiências com animais *in vivo*, têm manifestado resultados promissores, dadas as suas características e capacidade de diferenciação em osteoblastos e produção de osso. Ainda assim trata-se de uma terapia em estado embrionário e são necessários mais estudos, essencialmente a sua validação em ambiente clínico (Beech et al., 2014).

Clodronato

O Clodronato, BF de nova geração, atua diretamente nas células osteoblásticas ao contrário dos restantes BF. Este permite o aumento e a formação óssea e reduz a proliferação de fibroblastos, motivando a inibição da reabsorção óssea e redução dos osteoclastos em número e atividade (Fan et al., 2014).

Proteínas morfogenéticas ósseas

Descobertas pela sua capacidade de induzir a formação de osso e cartilagem, as Proteínas morfogenéticas ósseas (PMO) são fatores de crescimento, consideradas como sinais morfogenéticos fundamentais, coordenando a arquitetura dos tecidos. Exibem capacidade de estimular a diferenciação de células-tronco mesenquimatosas em condroblastos e osteoblastos; podem contribuir para a melhoria dos resultados regenerativos periodontais; são importantes para a formação, reparo e renovação óssea após RT (Zheng, Li, Tang, & Liang, 2014).

Proteínas e péptidos de crescimento osteogénico

As Proteínas de crescimento osteogénico (PCO) detêm competência de amplificar a formação óssea e densidade trabecular, a capacidade de estimular a cicatrização de fraturas e ainda vestígios de exercer ação positiva na hematopoiese. Estimulam também a diferenciação e maturação das células óssea à semelhança das PMO (Zheng et al., 2014).

Experiências realizadas *in vivo* revelaram a possível capacidade das PCO de induzir transformação do tecido cartilaginoso em tecido ósseo no local de fratura, promover a diferenciação e a maturação das células ósseas ao redor dos implantes e acelerar o processo de osteointegração (Zheng et al., 2014).

Hormona da Paratiroide

Segundo Cha, Hong, Rhee e Cha (2018) a hormona humana paratiroideia recombinante indica apresentar efeitos benéficos na regeneração óssea na ORN. Os ensaios realizados pelos autores sugerem que a terapia com monitorização cuidadosa pode fornecer uma opção de tratamento eficaz para pacientes com ORN em casos refratários graves, com benefícios superiores aos potenciais riscos.

Tratamento Cirúrgico

A cirurgia reconstrutiva, com retalho miocutâneo e retalhos ósseos livres microvasculares, edifica um progresso cirúrgico da ORN extensa. A substituição do osso inoperante por um retalho de osso vascularizado, não só permitirá a restauração da continuidade mandibular, mas também conduzirá à proteção de tecidos moles não afetados pela radiação, com supressão sanguínea intacta (Nadella et al., 2015).

2.4. Riscos infecciosos

2.4.1 Infecções fúngicas

Com origem na cavidade oral, as IF sistêmicas são responsáveis por uma taxa de mortalidade superior comparativamente a outro tipo de infeções relacionadas à QT. Estas manifestam-se clinicamente na cavidade oral de formas distintas, com maior frequência da candidíase eritematosa e pseudomembranosa (H. M. Wong, 2014).

A candidíase eritematosa apresenta áreas irregulares ou difusas de eritema frequentemente no palato; a candidíase pseudomembranosa aparece como lesões brancas que podem ser removidas, com sangramento e erosão do tecido subjacente; a candidíase atrófica crónica, frequentemente acompanhada por queilite angular, envolve espécies de *Staphylococcus*. A estomatite protética é outra CO problemática, fonte de irritação e infeção em que as bases de prótese mal adaptadas servem de reservatório de *Candida albicans*, geralmente em próteses superiores (H. M. Wong, 2014).

A prevalência de IF oral é de 7,5% antes do tratamento e 40% durante o tratamento, nos diferentes tipos de TO. O MD é responsável pelo alívio do sofrimento do paciente, redução da morbilidade e a prevenção de infeções sistémica. O apoio da literatura para a eficácia dos agentes antifúngicos tópicos é inconsistente (H. M. Wong, 2014).

2.4.1.1 Profilaxia das infeções fúngicas

Doentes em preparação para transplante de medula devem receber profilaxia com Fluconazol (Diflucan[®] 150 mg/dia) para prevenção de IF, desde o início da QT até o final do período neutropénico (Palmela, 2010).

Os pacientes podem desenvolver infeções orais durante a RT da cabeça e do pescoço, com ou sem QTC. A candidíase é concomitantemente observada em pacientes em TO e pode resultar em disfagia, disgeusia e ardor. Os pacientes devem ser informados sobre o risco de desenvolver uma IF e ser encorajados a procurar um profissional de saúde se desenvolverem sintomas (Levi & Lalla, 2018).

De acordo com as diretrizes fornecidas pela Sociedade de Doenças Infeciosas da América (IDSA), o Clotrimazol e a Nistatina de aplicação tópica são os fármacos de primeira linha para candidíase da orofaringe; no entanto em situações como hipossalivação e/ou MO, a aplicação tópica pode representar um obstáculo, ao qual se recorre a colutório de Nistatina ou agentes antifúngicos sistémicos (Tabela 13) (H. M. Wong, 2014).

Ainda segundo as diretrizes da IDSA é recomendado o Fluconazol sistêmico, 100 a 200 mg/dia por 2 semanas para o manejo de infecções moderadas a graves. Em casos resistentes ao Fluconazol, cápsulas de Itraconazol (200 mg/dia por 2 a 4 semanas) ou solução oral de Itraconazol (200 mg/dia por 2 semanas) também podem ser consideradas. Em situação refratária da doença, opta-se por uma droga de natureza mais potente, com espectro alargado, como o Voriconazol (H. M. Wong, 2014).

Fluconazol	DIFLUCAN [®] , comprimidos 100 mg	200 mg no 1º dia, 100 mg/dia durante 6 a 14 dias
Clotrimazol	MYCELEX [®] , solução 10 mg	Dissolver na boca 5 vezes/dia, durante 14 dias
Itraconazol	SPORONOX [®] , suspensão 100 mg/10 ml	Colutório e ingestão ¹¹ de 200 mg durante 7-14 dias
Anfoteracina B	FUNGISONE [®] , suspensão 100 mg/ml	1 ml 4 vezes/dia durante 14 dias
Cetoconazol	NIZORAL [®] , 200 mg; RAPAMIC [®]	200 mg/dia durante 14 dias
Nistatina	MYCOSTATIN [®] , solução 200 mg	Dissolver na boca 4 vezes/dia durante 14 dias

Tabela 12. Antifúngicos (Adaptada de Palmela, 2010).

2.4.2 Infecções virais

O PO deve ser informado de risco aumentado de desenvolver infecções virais predominantemente na forma de HSV. Pacientes infectados, geralmente imunocomprometidos, relatam ulcerações graves, dolorosas, prolongadas e atípicas. A incidência é recorrente em hospedeiros imunocomprometidos, 7 a 14 dias após a QT, onde as lesões podem ser observadas frequentemente nos lábios e na mucosa queratinizada como um pequeno aglomerado de vesículas que rapidamente ulceram e coalescem e resolve em 2 semanas (H. M. Wong, 2014; Levi & Lalla, 2018).

O HSV com alta prevalência na população decorre da reativação viral latente, resultante da imunossupressão consequente à QT. As prevalências correspondem aproximadamente a 40%, com decorrências de casos de neoplasias hematológicas com risco acrescido, de 50% durante o tratamento (Levi & Lalla, 2018).

As Infecções por vírus varicela zóster (VZV), manifestam-se várias semanas após o término da QT, na mucosa queratinizada, com lesões dolorosas e disseminadas, com duração de várias semanas (H. M. Wong, 2014).

As infecções intraorais por CMV, ulcerações pseudomembranosas irregulares associadas a manifestações clínicas comuns como esofagite, gastrite, colite, hepatite,

pneumonia e retinite. A disseminação do CMV em pacientes imunossuprimidos é frequentemente fatal (H. M. Wong, 2014).

2.4.2.1 Profilaxia das infecções virais

A profilaxia oral pode ser realizada com aciclovir na dose de 200-800 mg três vezes ao dia ou valaciclovir na dose de 500 mg duas vezes ao dia. Durante o tratamento, o aciclovir pode ser usado por via intravenosa na dose de 5 mg/kg a cada 8 horas ou por via oral 200-400 mg 3 a 5 vezes ao dia. O recurso a valaciclovir é limitado ao regime de dosagem oral de 500-1000 mg, duas vezes por dia, dada a sua indisponibilidade intravenosa. Em caso de resistência aos medicamentos, recorre-se a foscarnet intravenoso e cidofovir (H. M. Wong, 2014).

A prevenção de reativação do HSV é realizada com Aciclovir; Zovirax 200 mg 5 vezes por dia ou Valtrex 500 mg 2 vezes por dia; em doentes com análise positiva para os anticorpos do HSV (Palmela, 2010).

A leucoplasia pilosa oral pode manifestar-se em consequência ao TO, em pacientes imunocomprometidos, vírus da imunodeficiência humana negativos. A incidência ocorre em pacientes em QT para leucemia mielogénica aguda, leucemia linfocítica aguda e mieloma múltiplo, bem como em pacientes sob regime de corticosteroides direcionados ao tumor gastrointestinal. O valaciclovir oral é usado com eficácia para o seu tratamento, em dosagem elevada, dada a falta de tratamento universal. Como alternativa recorre-se a tratamento tópico, com 25% de resina de podofilina isolada (H. M. Wong, 2014).

ACICLOVIR	ZOVIRAX [®] , cap de 200 mg	1 cap 5 vezes/dia, durante 7 dias
ACICLOVIR	ZOVIRAX [®] , e.v.	5 mg/Kg de 8/8 h, durante 7 dias
FAMCICLOVIR	FAMVIR [®] , cap de 500 mg	1 cap 2 vezes/dia, durante 7 dias
VALACICLOVIR	VALTREX [®] , cap de 500 mg	1 cap 2 vezes/dia, durante 7 dias

Tabela 13. Antivirais (Adaptada de Palmela, 2010).

2.4.3 Infecções bacterianas

Resultante da imunossupressão, a flora oral habitual pode alterar-se e incluir bactérias patogénicas, *Streptococcus Viridans*, espécies *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e espécies *Actinomyces*, possivelmente resultado de infeções orais. A estratégia de tratamento combina penicilina com metronidazol, procedimentos dentários de rotina se necessário, prática meticulosa de HO do paciente e colutório antimicrobiano como

método adjuvante. Em casos de lesão da mucosa e escovagem impossibilitada, é recomendado colutório clorexidina 0,12% (H. M. Wong, 2014).

Antibacterianos	
Antimicrobianos tópicos	
Bacitracina	500 unid/gr, 2-3x dia
Neomicina	500 unid/gr, 2-3xdia
Antibióticos Sistêmicos	
Amoricilina	500 mg, 8-8h, 7-10 dias
Amoricilina + Ácido Clavulânico	500/125 mg ou 875/125 mg, 12-12h, 7-10 dias
Clindamicina	300-450 mg, 6-6h, 7-10 dias
Metronidazol	500 mg, 8-8h, 7-10 dias

Tabela 14. Abordagem das infecções bacterianas (Adaptada de Palmela, 2010).

3. ABORDAGEM DO DOENTE ONCOLÓGICO PELO MÉDICO DENTISTA

3.1 Abordagem do Paciente Oncológico

3.1.1 Antes da iniciação do Tratamento Oncológico

3.1.1.1 Plano de tratamento

A pré-terapia oncológica foca-se na supressão de condições orais capacitadas de interferência no TO. Esta foca-se na supressão de fontes de infecção dentária ou periodontal através de exodontia, alisamento radicular ou tratamento endodôntico (Levi & Lalla, 2018).

O planeamento dentário inicial engloba registo radiográfico adequado, fotográfico intraoral e extraoral, e avaliação de todos os tecidos moles e duros de cabeça e pescoço para documentação completa do paciente. Execução de OPT, status radiográfico, registo das restaurações dentárias existentes e dentes previamente extraídos ou ausentes, uma avaliação periodontal completa, com sondagem periodontal e plano completo de tratamento de controlo da doença. Impressões, modelos do arco maxilar e mandibular, para auxílio na reconstrução do pós-operatório, e possível necessidade de criar dispositivos intraoperatórios (Williams & Kolur, 2017).

Ao formular o PT, a decisão de manter ou extrair um dente obriga a ter em conta fatores relacionados com o estado dentário, risco relacionado com malignidade e fatores inerentes ao próprio paciente, na tomada da decisão (Williams & Kolur, 2017).

O pré-tratamento engloba igualmente o registo da amplitude basal do movimento mandibular e da produção de saliva. As medidas de referência permitem avaliar as mudanças que podem ocorrer após o tratamento e indicam a necessidade potencial de intervenção. Cuidados preventivos orais padrão devem ser fornecidos (Sroussi et al., 2017).

O PT é direcionado para os diferentes fatores relacionados com o TO. O MD deve monitorizar a direção do tratamento com decisões médicas sólidas a considerar todos os fatores de risco dentário e fatores relacionados à malignidade, sem se deixar relacionar emocionalmente (Williams & Kolur, 2017).

3.1.1.2 Fatores dentários

Relativamente ao estado dentário, antes de iniciar o TO, devem ser extraídos dentes cariados não restauráveis com envolvimento periodontal irrecuperável ou envolvimento pulpar com prognóstico duvidoso que requirite tratamento extensivo. Em caso de dentes restauráveis com infecção e envolvimento pulpar, o tratamento endodôntico é uma opção (Levi & Lalla, 2018).

Eliminar e ajustar possíveis fontes de trauma e ulceração traumática, com nichos de infecção como restaurações, aparelhos ortodônticos fixos ou próteses removíveis com bordos irregulares (Levi & Lalla, 2018).

3.1.1.3 Fatores Relacionados ao paciente

A comunicação entre MD e paciente deve ser realista quanto ao número de visitas, período de tempo e custo da reabilitação dentária (Williams & Kolur, 2017).

3.1.1.4 Fatores de Risco Relacionados a doenças malignas

O estadiamento clínico, localização do tumor, objetivo do TO, curativo ou paliativo, tipo de terapia e data de iniciação do mesmo, são fatores de risco relacionados à malignidade da doença. Fundamentam-se no estado de saúde geral do paciente que tem implicações no aumento de CO (Williams & Kolur, 2017).

A localização do tumor influencia a decisão de exodontia. Tumores localizados no rebordo alveolar, osso adjacente ou a gengiva ao redor de um dente, são contraindicações para exodontia do mesmo até o momento de ressecção do tumor, a evitar maior disseminação da doença (Williams & Kolur, 2017).

O objetivo e a meta da terapia oncológica influenciam o PT dentário. Se o TO for curativo, o PT deve ser abrangente e agressivo, minimizando as possíveis complicações como

ONM, com capacidade de recuperação do paciente após o TO. Se o TO for paliativo, o PT deve maximizar a QDV do paciente (Williams & Kolur, 2017).

É de extrema importância da parte do MD a compreensão e domínio de toda a extensão dos diferentes tipos de TO e os diferentes fatores de riscos associados aos diferentes tipos de terapia para decidir o curso adequado do PT a fornecer (Williams & Kolur, 2017).

A tomada de decisões é baseada nos requisitos de tempo, sendo a comunicação entre o MD e a equipa médica integrante do tratamento crucial para determinar o período de tempo total disponível para executar o PT (Williams & Kolur, 2017).

3.1.2 Durante o decorrer do tratamento oncológico

As consultas de rotina, durante o TO, cumprem avaliações orais, remoção de tártaro, e avaliam os efeitos secundários recorrentes ao TO como a MO, a xerostomia ou trismo. A realizar algum procedimento dentário este deve consistir em não invasivo, não traumático, não tóxico, não descalcificante e lubrificante (Williams & Kolur, 2017).

Solução de bicarbonato de sódio como neutralizante do pH intraoral permite diminuir a incidência de cárie dentária e evitar danos na mucosa, na cicatrização de tecidos lesados (Williams & Kolur, 2017).

Flúor na forma de colutório, vernizes ou pastas, para a prevenção da desmineralização dentária, resultante de disfunção salivar (Williams & Kolur, 2017).

3.1.3 Após o término do Tratamento Oncológico

Se a terapêutica oncológica estiver concluída, inicia-se um programa de recuperação oral com consultas periódicas de 1 a 3 meses durante os primeiros 2 anos. Estas incluem aconselhamento dietético e tratamentos com flúor para redução da probabilidade de cárie, prevenindo posteriormente procedimentos mais invasivos com influência na incidência de ONM. Situações crónicas como xerostomia, hipossalivação, sensibilidade da mucosa e infeções são avaliadas e monitorizadas pelo MD. Após o primeiro período de dois anos, as consultas são realizadas a cada 3 a 6 meses. Ao fim de 5 anos, o paciente deve ser examinado pelo menos uma vez por ano (Little et al., 2012; Williams & Kolur, 2017).

Este programa é importante pelas seguintes razões: (1) um PO tende a desenvolver lesões adicionais; (2) metástases latentes podem desenvolver-se; (3) as lesões iniciais podem recorrer; e (4) CO relacionadas ao TO podem ser detetadas e tratadas atempadamente (Little et al., 2012).

As consultas de rotina são importantes para reforçar a boa HO, deteção atempada e precoce de alterações nos tecidos, antes de existir envolvimento de focos de inflamação,

infecção no osso subjacente e possível necrose. Os pacientes que tenham completado cuidados paliativos devem receber cuidados preventivos orais e procedimentos dentários suportáveis, sem envolvimento de dor (Little et al., 2012).

3.2 Abordagem do paciente tratado por Radioterapia da cabeça e do pescoço

3.2.1 Antes de iniciar a Radioterapia

3.2.1.1 Fatores relacionados ao estado dentário

Devem ser triadas e priorizadas as CO de pacientes diagnosticados com cancro oral geralmente necessitados de tratamento urgentes. Os fatores relacionados ao estado dentário, mas não relacionados à terapia oncológica influenciam direta ou indiretamente o risco de CO durante o TO, contribuindo para o seu aumento. Os fatores a ser considerados são doença periodontal, cárie dentária, tratamento endodôntico, impactação dentária, restaurações extensas, fraturas e desgaste oclusal severo, dor, lesão periapical e dentes sem oponente (Levi & Lalla, 2018; Williams & Kolur, 2017).

Exodontia

Em caso de exodontias, estas devem ser prioritariamente executadas nos dentes compreendidos no campo da RT de doses superiores a 50 Gy, idealmente cumprindo um mínimo ideal de 3 semanas antes do início do tratamento. A exodontia é executada com técnica não traumática, com encerramento primário sem tensão tecidual, viabilizando o processo de epiteliação no tempo de cicatrização sugerido (Levi & Lalla, 2018).

Segundo Jawad, Hodson e Nixon (2015) é consentido que os dentes com mau prognóstico devem ser extraídos antes de iniciar a RT: (1) lesões de cárie avançadas com estado pulpar ou envolvimento pulpar questionável; (2) lesões periapicais extensas; (3) doença periodontal moderada ou avançada especialmente com perda óssea avançada, mobilidade ou envolvimento de furca; (4) ponta da raiz residual se não estiver totalmente coberta por osso alveolar ou apresentar radiolucência; (5) dentes impactados, que não totalmente cobertos por osso alveolar ou em contacto com o meio oral, em particular os terceiros molares.

Doença periodontal

Os dentes dentro ou muito próximos do campo de radiação proposto devem ser considerados para exodontia antes da RT, aquando mais de 50% de perda óssea, mobilidade, bolsas de 5 mm ou mais, envolvimento de furca, história de sangramento e/ou inflamação gengival ao redor do dente (Williams & Kolur, 2017).

Cárie profunda próxima da polpa, dentes cuja reabilitação seja questionável, em zonas ao redor do campo de radiação proposto devem ser considerados para exodontia na terapia de pré-RT (Williams & Kolur, 2017).

Tratamento endodôntico

O tratamento endodôntico deve ser considerado em dentes no campo de radiação se apresentar suporte periodontal adequado, alto grau de restaurabilidade e um período de tempo adequado entre o tratamento e início da RT (Williams & Kolur, 2017).

Os dentes com tratamento endodôntico existente no campo de radiação proposto devem ser considerados para exodontia se existir evidência radiográfica de reabsorção, interna ou externa, doença periodontal, evidência de falha endodôntica, como dor, edema ou radiolucência apical ou periodontite apical (Williams & Kolur, 2017).

Dentes impactados

O grau e o tipo de dente impactado devem ser avaliados, sendo que se associado a patologia ou comunicação com a cavidade oral deve ser realizada exodontia. Dentes com grandes restaurações, fraturas e desgaste oclusal severo que estão no campo proposto de radiação devem ser avaliados (Williams & Kolur, 2017).

Dentes sem oponente

Qualquer dente não exposto, excluído do plano a obter oclusão balanceada deve ser extraído. Os dentes supranumerários no campo de radiação devem ser extraídos previamente a evitar exodontias após a RT, pois o risco de morbidade pós cirurgia é acrescido (Williams & Kolur, 2017).

Amálgamas

Os artefactos das amálgamas induzem a distribuição de doses indevidas, predominantemente em modalidades de RT de alta precisão, sendo que em caso de poucas restaurações metálicas, estas deverão ser removidas antes do tratamento se tal não afetar a QDV do paciente (Matsuzaki et al., 2017).

Educação paciente

Uma discussão detalhada entre o MD, o paciente e a equipa oncologia é necessária, referenciando as possíveis sequelas orais e dentárias, riscos e benefícios dos cuidados dentários, juntamente com os riscos de infecção associados ao TO proposto (Levi & Lalla, 2018).

3.2.2 Durante o decorrer da Radioterapia

Procedimentos dentários eletivos devem ser evitados até o término da RT de cabeça e pescoço; no entanto, em caso de infecção ativa, a possibilidade de tratamento dentário deve ser revista com o oncologista (Levi & Lalla, 2018).

3.2.2.1 Considerações sobre a proteção oral

Abridor bucal

As abordagens alternativas baseadas na MD, como a confecção e utilização de dispositivos especializados, constituem um enfoque necessário e representam uma vertente de extrema importância para os pacientes sob tratamento de RT CCP. Estas permitem evitar a exposição da cavidade oral e seus componentes e consequentes efeitos adversos subsequentes, como é exemplo a MO (Matsuzaki et al., 2017).

Existem diferentes tipos de dispositivos, considerando os simples (figura 4.A) para garantir que o lábio superior e/ou inferior, maxila e/ou mandíbula estão fora dos campos de radiação, utilizados em casos oncológicos cuja cavidade oral não necessita de radiação, como é o caso do cancro da faringe. Relativamente aos dispositivos complexos (figura 4.B), permitem que o paciente pressione a língua para baixo, e mantenha a boca aberta para evitar a exposição da língua, em casos de tumores nasais ou paranasais, ou outros (Matsuzaki et al., 2017).

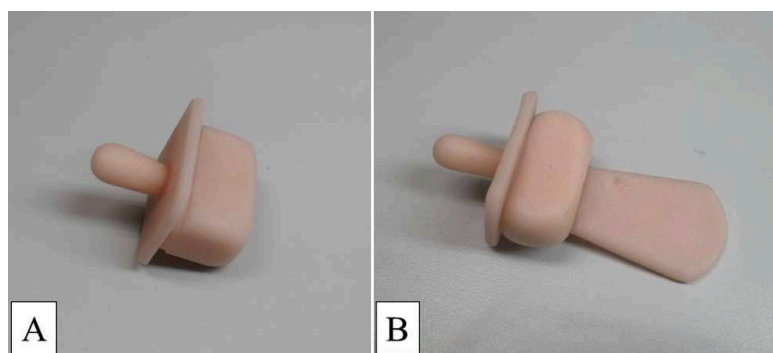


Figura 3. Abridores de boca confeccionados em resina. A) Um abridor de boca para garantir a colocação do lábio superior e/ou inferior e maxila e/ou mandíbula fora dos campos de radiação. B) Um abridor de boca que permite ao paciente pressionar a língua, além de manter a boca aberta (Adaptada de Matsuzaki et al., 2017).

Bocal para reposicionamento do paciente

Uma fixação precisa e reproduzível do paciente é de extrema importância na RTMI, com recurso ao auxílio de um bocal de imobilização, feito à medida, em material de *splinting* termoplástico e resina, utilizado para diminuir a rotação de cabeça e pescoço, e a flexão do indivíduo. O tamanho do bocal deve ser adaptado a possível dor causada ao conectar e soltar,

realizando ajustes se necessário para a sua utilização com pacientes desdentados totais ou parciais (Matsuzaki et al., 2017).

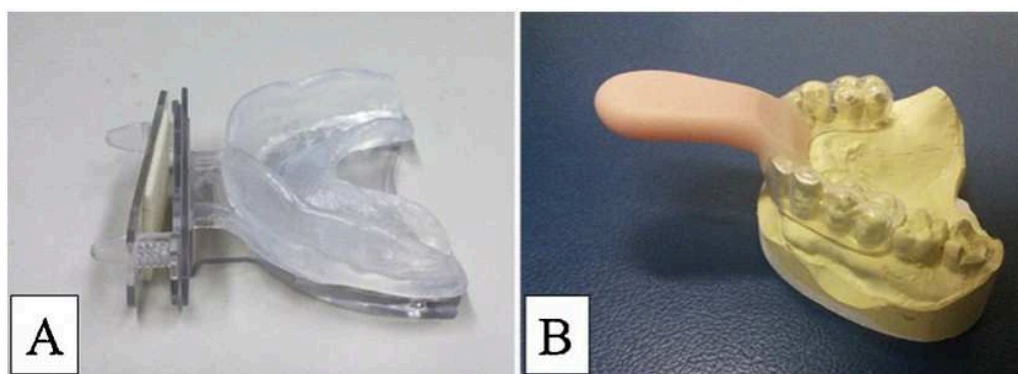


Figura 4. Imobilização da cabeça do paciente com utilização de bocal para RTMI. A) Bocal pronto para a imobilização do paciente B) Um bocal feito por encomenda que consiste em material de *splinting* termoplástico e resina (Adaptada de Matsuzaki et al., 2017).

Abordagem em caso de restaurações metálicas

As restaurações metálicas correm risco de retrodifusão e dispersão direta da RT, não só sendo disruptivas para o diagnóstico, mas também para o planeamento do tratamento radioterápico. A retrodifusão nos tecidos moles circundantes, resulta no aumento da dose e no aumento da intensidade do feixe nos tecidos adjacentes às restaurações metálicas, que é causa de risco aumentado de MO (Matsuzaki et al., 2017).

A intensidade do espalhamento é proporcional ao número atômico do metal e a dispersão para frente representam uma preocupação, pois com a sofisticação do tratamento de RT, a distribuição de dose pode ser responsável pela dispersão (Levi & Lalla, 2018).

Apesar de considerado mais vantajoso para evitar este efeito do metal, a substituição das restaurações metálicas por resinas compostas antes da RT, em caso de restaurações múltiplas, pode não ser viável, sendo uma opção terapêutica a execução de um protetor bucal flexível com espessura superior a 6 mm, auxiliando ao combate dos efeitos de dispersão (Levi & Lalla, 2018; Matsuzaki et al., 2017).

3.2.3 Após o término da Radioterapia

Após a RT deve ser avaliada a possibilidade de cárie de radiação, deteção precoce de ORN, e aconselhamento geral para os fatores de risco da mesma, como tabaco e álcool, inclusão de cuidados preventivos com aplicações tópicas de fluoreto e prescrição de dentífrico fluoretado com 1,1% de fluoreto de sódio neutro para uso diário (Levi & Lalla, 2018; Matsuzaki et al., 2017).

Visitas de controlo são necessárias para a redução do risco de desenvolver efeitos colaterais tardios associados à RT de cabeça e pescoço, bem como a gravidade dessas condições, enfatizando a discussão detalhada dos cuidados HO e modificações dietéticas anticariogénicas necessárias após o tratamento (Levi & Lalla, 2018).

3.2.3.1 Tratamento de Dentes Não Restauráveis

Dentes não ressecáveis por história de RT na cabeça e pescoço são monitorizados com especial atenção para o risco de ORN. Os dentes que estão no campo da RT de alta dose devem ser tratados de maneira conservadora e, se possível, terapia endodôntica e coronectomia ou restauração definitiva são indicadas (Levi & Lalla, 2018).

O contacto com a equipa oncológica do paciente é essencial para determinar a localização, o tipo e a dosagem de radiação administrada. As doses de radiação nas áreas de possível exodontia devem ser determinadas pelo risco de ORN quando doses superiores a 60 Gy. O local é de relevância dado o risco acrescido de ORN na zona da mandíbula posterior e o trauma cirúrgico e a manipulação óssea devem ser minimizados, favorecendo a cicatrização primária. Recurso a medidas para minimizar o risco como recurso a antibióticos profiláticos, OHB antes e depois das exodontias e recurso a pentoxifilina e tocoferol (Levi & Lalla, 2018).

3.2.3.2 Considerações Maxilofaciais

O Planeamento do tratamento do CCP pode requerer maxilectomia, com requisito a próteses maxilofaciais. O planeamento prévio à cirurgia permite ao MD criar modelos diagnósticos nos quais o plano cirúrgico pode ser delineado para a confeção de um obturador palatino cirúrgico. Fornece igualmente considerações de planeamento para tratamento provisório e PT restaurador definitivo. Considerações semelhantes podem ser estabelecidas para a fabricação de próteses nasais, orbitais e oculares e, portanto, pacientes submetidos a ressecções, incluindo a órbita ou o nariz, devem visitar o dentista antes da cirurgia (Levi & Lalla, 2018).

3.2.3.3 Considerações cirúrgicas

Segundo Catherine et al. (2012) em circunstâncias em que a dose de radiação incidida nas zonas da maxila e mandíbula constitui valores inferiores a 30 Gy não são necessárias medidas especiais. Após radiação superior a 30 Gy, recomenda-se o seguimento médico com frequência de 4 a 6 meses. Em caso de tratamento de RTFE com doses altas de radiação, e de modo a reduzir risco de ORN, podem ser necessárias exodontias recorrendo a técnica cirúrgica adaptada à situação e com garantias de qualidade e segurança.

Tratamento com profilaxia antibiótica, pelo menos uma hora antes do ato cirúrgico, deve ser instituído no caso de uma ação invasiva como exodontia ou curetagem dentária continuando a toma do mesmo até a cicatrização da mucosa (Catherine et al., 2012).

3.3 Abordagem do paciente tratado por Quimioterapia

3.3.1 Antes da iniciação da QT

A QT é acompanhada por uma diminuição significativa nas capacidades de defesa do corpo. Nestas condições, os focos infecciosos orais crônicos tendem a sofrer exacerbações agudas e ser fonte de bacteremia no organismo em que, nos casos mais graves, uma crise de septicemia suscetível de colocar em risco o prognóstico vital do paciente (Aquilina-arnold & Grater-nakamura, 2008).

O período pré-tratamento consiste em realizar um exame clínico completo do paciente, acompanhado por uma radiografia panorâmica sistemática e exame sanguíneo durante a doença hematológica. Durante esta avaliação, o MD enfatizará a necessidade de uma excelente HO e informará o paciente sobre as repercussões orais reversíveis da QT, bem como os riscos potenciais de infecções e hemorragias (Little et al., 2012).

Exodontias
A exodontia deve ser realizada com um trauma mínimo, com o tempo da seguinte forma:
Pelo menos 5 dias (na maxila) antes do início da QT
Pelo menos 7 dias (na mandíbula) antes do início da QT 7 a 10 dias para terceiros molares
O osso nas margens da ferida deve ser regularizado a evitar espículas ósseas.
Cicatrização de primeira intenção.
Evitar agentes hemostáticos intra-alveolares, possíveis nichos para o crescimento microbiano.
Transfundir se a contagem de plaquetas for inferior a 50 000 células/mm ³ .
Adiar a exodontia se a contagem de glóbulos brancos for inferior que 2 000 células/micrómetro (µm) ou a contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1 000 células/µm.
Antibióticos profiláticos em caso de exodontia inadiável.

Tabela 15. Diretrizes para exodontia em pacientes programados a receber QT (Adaptada de Little et al., 2012).

A ação a ser tomada será diferente de acordo com o caráter mais ou menos aplástico da QT. Antes da QT não aplástica, recomenda-se eliminação de Focos de infecção oral (FIO); antes da QT aplástica, é imperativa a eliminação dos mesmos (Catherine et al., 2012).

Eliminação dos FIO antes da QT		
Especialidade	Exodontia	Cuidados conservadores
Endodôntia	<p>Dente não-vital com foco radiológico extenso ou sintomas clínicos</p> <p>Dente não vital com presença de sinais clínicos e/ou radiológicos de patologia apical</p>	<p>Dente hígido com indicação de tratamento endodôntico: Tratamento endodôntico convencional</p> <p>Dente não vital: Tratamento endodôntico convencional</p> <p>Dente não vital sem sinais clínicos ou radiológicos de patologia apical: Sem tratamento específico atribuído no momento o momento</p>
Periodontologia	<p>Dente com profundidade de sondagem > 5 mm</p> <p>Dentes com furca grau II ou III</p>	<p>Dente com profundidade de sondagem < 5 mm Dentes com furca grau I</p> <p>Remoção cuidadosa e completa de depósitos subgengivais</p>
Cirurgia	<p>Dente semi-incluso</p> <p>raiz com sintomas clínicos ou radiológicos de inflamação</p>	<p>Dente completamente incluído</p> <p>Raiz permanece sem sintomas clínicos ou radiológicos de inflamação</p>
Implantologia	<p>Implante: presença de sintomas clínicos significativos, sulco gengival marginal ≥ 7 mm</p>	<p>Implante: ausência de sintomas clínicos, ausência de mobilidade, margem gengival marginal ≤ 3 mm: Sem tratamento específico atribuído no momento</p> <p>Implante: presença de sintomas clínicos fracos a moderados, sulco gengival marginal de 4 a 6 mm: Limpeza cuidadosa do colo do implante, em caso de HO insuficiente, exodontia se necessário</p>
Dentisteria		Lesões de cárie (cárie média e profunda)

Tabela 16. Indicações de exodontia ou preservação dentária da cavidade oral antes da QT (Adaptada de Catherine et al., 2012).

3.3.2 Durante o decorrer da QT

Durante o tratamento de QT gestos terapêuticos invasivos devem ser praticados: (1) no conhecimento da avaliação biológica (hemograma, hemóstase); (2) somente se forem urgentes (CR); (3) sob antibioprolaxia contínua até a cicatrização de ferida na mucosa; (4) se uma taxa de neutralização polinuclear (PN) for inferior a 500 células/mm³ de sangue. Não existe consenso para a profilaxia antibiótica para uma taxa PN maior que 500 células/mm³; em casos de emergência, os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados em uma fase de normalidade neutrófilos nucleares (Catherine et al., 2012).

Levi e Lalla (2018) mencionam que pacientes sob tratamento de QT ativa sem tratamento de radiação podem receber tratamento dentário de rotina ou necessário quando os níveis absolutos de neutrófilos correspondem pelo menos 1 000 células/mm³ e plaquetas de pelo menos 50 000 células/mm³.

Pacientes neutropênicos só devem executar procedimentos dentários invasivos com preparação e precauções especiais. Em concordância com a decisão médica, para promover o crescimento e a diferenciação de neutrófilos pode-se solicitar o fator estimulador de granulócitos humano recombinante antes dos procedimentos cirúrgicos e emprego de antibióticos profiláticos se a contagem de leucócitos for inferior a 2 000, ou a contagem de neutrófilos for inferior a 500 (ou 1 000 em algumas instituições). Os regimes antibióticos são empíricos; Penicilina 2 g administrada 1 hora antes do procedimento e 500 mg administrada 4 vezes ao dia por uma semana (Little et al., 2012).

O risco hemorrágico e sangramento da trombocitopenia é uma preocupação tida em conta no ajuste do PT do paciente. O MD deve rever o cronograma de QT do paciente com o oncologista para coordenar a consulta dentária no período de contagem estável. Um hemograma completo diferencial deve ser solicitado no dia do tratamento dentário proposto para confirmar que a contagem de neutrófilos e plaquetas do paciente estão estáveis (Levi & Lalla, 2018).

Traumas menores causados por escovagem ou mordida da língua podem manifestar-se em hemorragia gengival e submucosa se, porventura, a contagem de plaquetas expõe valores abaixo de 50 000 células/mm³. Os pacientes devem ser recomendados a evitar escovagem vigorosa, uso de palitos, aparelhos de irrigação com água ou fio dentário. É recomendada uma escova com cerdas suaves ou gaze enrolada no dedo e humedecidos em água morna ou solução antimicrobiana (Little et al., 2012).

Medidas locais para controlo do sangramento consistem em aplicar de pressão com uma esponja com trombina ou colagénio microfibrilar sobre a área e colocar antifibrinolítico oral aminocapróico num protetor bucal de vinil macio. Petéquias palatais, púrpura na margem lateral da língua e sangramento gengival ou exsudação são características comuns a pacientes com défice plaquetário (Little et al., 2012).

Procedimentos dentários são realizados 17 dias após a QT ou alguns dias antes do ciclo seguinte a realizar; no entanto, se necessário cuidado urgente e a contagem de plaquetas for inferior a 50 000 células/mm³, é solicitada uma consulta com o oncologista. A substituição plaquetária, terapia tópica usando pressão, trombina, colagénio microfibrilar podem ser indicadas em situações de procedimentos dentários invasivos (Little et al., 2012).

Quando fornecer cuidados de rotina
<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente 17 a 20 dias após uma sessão de terapia; • Contagem de granulócitos* deve ser superior a 2 000 células/μm; • Contagem de plaquetas** deve ser superior a 50 000 células/μm. <p>Em caso de presença de catéter, administrar profilaxia antibiótica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina 2 g 1 hora antes do procedimento. <p>Em caso de pacientes alérgicos penicilina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 600 mg 1 hora antes do procedimento.
<p>*Consulta com médico é recomendada quando os valores são inferiores aos mencionados.</p> <p>** Valores de plaquetas abaixo de 50 000 células/μm podem estar associados a hemorragia significativa.</p>

Tabela 17. Recomendações para procedimentos orais invasivos no paciente com cancro submetido a QT em ambulatório (Adaptada de Little et al., 2012)

3.3.3 Após o término da QT

3.3.3.1 Considerações gerais

Após a QT, durante algumas semanas o paciente sofre de imunossupressão, pelo que todo tratamento dentário invasivo deve ser adiado até restabelecimento da imunidade. Aplicação de Fluoreto tópicos é recomendada, e execução de uma HO rigorosa, para minimizar o risco de infecção e a MO deve ser controlada (Williams & Kolur, 2017).

Williams e Kolur (2017) relatam ainda que após os valores hematológicos normalizados, não há nenhuma contraindicação aos cuidados dentários, nem precauções especiais a serem tomadas, exceto as precauções gerais. É aconselhado o acompanhamento regular, cuja frequência varia de 6 a 12 meses, para ser adaptado de acordo com o contexto clínico.

3.4.10 Abordagem do risco Cirúrgico

3.4.10.1 Implantologia

O risco pode estar diretamente relacionado com o procedimento cirúrgico, imediatamente após a colocação do implante, mas também vários anos depois como complicação tardia espontânea. ONMRM pode estar diretamente relacionado ao procedimento cirúrgico, mas também pode aparecer espontaneamente vários meses ou anos após a colocação do implante, na maioria dos casos observados (Sociedade Francesa de Estomatologia, 2013).

Estudo realizado em 9 pacientes tratados com BF por condições oncológicas durante 38 meses e 5 pacientes tratados por osteoporose durante 50 meses, mostrou que o tempo médio do início da ONMRM foi, após a colocação do implante de 17 meses para PO e de 25,6 meses para pacientes tratados para osteoporose (SFE, 2013).

As lesões dos mesmos estudos foram localizadas preferencialmente na mandíbula (n = 8) e maxilar (n = 4) e todas na região posterior. Num paciente, dois implantes foram removidos pelo dentista e dois novos implantes foram colocados; noutro paciente, uma infecção maciça ocorreu após elevação do seio e colocação do implante e num último, o ONMRM seguiu a remoção de 4 implantes. O exame histológico revelou sinais de infecção em todos os casos examinados. O estudo concluiu que todos os pacientes em terapia de longa permanência com BF, o risco deve ser avaliado considerando-se a localização posterior dos implantes e a capacidade dos pacientes de higienização de áreas peri-implantares (SFE, 2013).

3.4.10.2 Exodontia

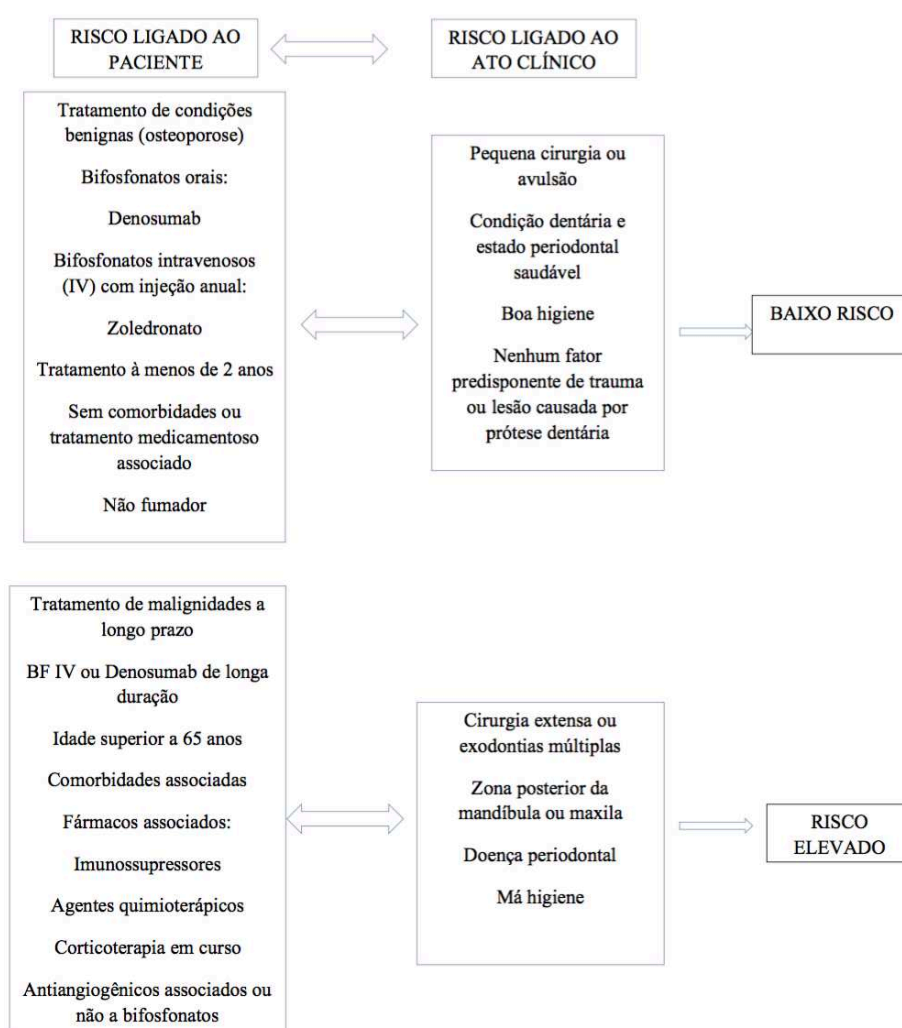


Figura 5. Avaliação de risco baseada na avaliação dos riscos relacionados ao paciente e nos riscos relacionados ao procedimento cirúrgico (Adaptada de SFE, 2013).

Um estudo de coorte analisa a taxa de incidência e risco de ONM após exodontias em pacientes tratados com BF e não tratados com BF. A incidência cumulativa aos 42 meses foi de 3,9% para os pacientes tratados e 0,032%, para pacientes não tratados. A distinção segundo as vias de administração, 1% para pacientes tratados com PA oral e 14,8% para pacientes tratados com BP intravenoso. A análise dos potenciais fatores de risco também revelou uma associação significativa entre a ONMRM e a gravidade da perda óssea alveolar determinada antes da exodontia (SFE, 2013).

A exodontia e/ou osteoplastia são fatores de risco significativos para ONMRM, sendo que este pode ser reduzido pelo uso de protocolos baseados em medidas locais e sistêmicas de controlo de infeção local, redução da inflamação e de reparação periodontal antes da cirurgia. As exodontias devem ser realizadas com aba de espessura total, cirurgia menos traumática possível com cicatrização de primeira intenção, sem contraindicações no uso de um vasoconstritor (SFE, 2013).

3.5 Abordagem do paciente tratado por uma terapêutica alvo

3.5.1 Antes da iniciação da terapêutica alvo.

A avaliação oral deve obrigatoriamente incluir um exame clínico completo, bem como um exame radiográfico panorâmico, que deve ser completado em caso de dúvida por outros exames como imagens retroalveolares e TC de feixe cónico (Catherine et al., 2012).

Os procedimentos cirúrgicos para eliminação de FIO devem ser realizados o mais cedo possível, para que a cicatrização da mucosa seja alcançada antes da ocorrência do risco adicional de infeção. Em pacientes com um risco particular de infeção, a cicatrização da mucosa após a exodontia requer um mínimo de uma semana, que deve ser avaliado por um controlo clínico (Catherine et al., 2012).

3.5.2 Durante o decorrer da terapêutica alvo

Pacientes em terapia direcionada também podem ser tratados como pacientes imunocomprometidos uma vez que estes são mais propensos à infeção e sangramento. Se cuidados invasivos forem considerados durante o tratamento, é de referir especial atenção à possível ocorrência de infeções pós-operatórias, vigilância, informações do paciente. A

decisão terapêutica será tomada caso a caso, ponderando-se a relação benefício/risco (Catherine et al., 2012).

3.5.2.1 Gestão de risco hemorrágico

Terapêuticas com agentes antiangiogênicos e antirreabsortivos podem induzir trombocitopenia e consequentes distúrbios na hemostase. Não existindo recomendações específicas para a gestão de pacientes com risco hemorrágico induzido por terapias alvo, são tidas as recomendações referentes a pacientes antitrombóticos e as recomendações de HO em pacientes sob QT (Catherine et al., 2012).

Precauções em atos não cirúrgicos

Ao realizar atos clínicos conservadores, sem implicação de sangue ou hemorragia como cuidados endodônticos, anestesia local, cuidados periodontais não cirúrgicos ou reabilitação protética, não existem precauções especiais a ser tomadas; contudo, é sugerida realização de profilaxia no decorrer dos atos invasivos não cirúrgicos em pacientes imunossuprimidos sob tratamento com terapêutica alvo (Catherine et al., 2012).

Atos invasivos não cirúrgicos	
Cuidados endodônticos	Dentes com polpa vital ou necrótica Retratamento com ou sem lesão inflamatória perirradicular
Cuidados periodontais	Destartarização Alisamento radicular Sondagem
Cuidados protéticos e ortodônticos	Com risco de sangramento
Prescrição de profilaxia antibiótica recomendada em pacientes imunossuprimidos em terapêutica alvo	

Tabela 18. Recomendação para profilaxia antibiótica em procedimentos invasivos não cirúrgicos em pacientes imunossuprimidos em terapêutica direcionada, de acordo com a agência francesa de segurança sanitária de produtos de saúde (Adaptada de Catherine et al., 2012).

Precauções em atos cirúrgicos

Se atos Cirúrgicos forem considerados em pacientes submetidos a terapêutica alvo, deve ser dada especial atenção à possível ocorrência de hemorragia e infecção pós-operatórias, incluindo OQN em pacientes em terapia à base de antiangiogênicos, que exige vigilância e

notificação ao paciente dos possíveis riscos associados (Catherine et al., 2012).

Risco Hemorrágico	Cuidados dentários
Ausente	<p>Cuidados conservadores</p> <p>Cuidados endodônticos</p> <p>Cuidados protéticos</p> <p>Anestesia local</p> <p>Escala supra-gengival</p>
Moderado	<p>Exodontia simples</p> <p>Exodontias múltiplas no mesmo quadrante</p> <p>Cirurgia endodôntica, periapical, enucleação de quistos e tumores benignos (lesão menor que 3 centímetro (cm))</p> <p>Cirurgia muco-gengival (excluindo enxerto gengival palatino)</p> <p>Cirurgia pré-ortodôntica de dentes inclusos</p> <p>Implante unitário</p> <p>Libertação de implantes (Pilar de cicatrização)</p> <p>Excisão da mucosa; biopsia oral (lesão menor ou igual a 1 cm)</p>
Elevado	<p>Exodontias múltiplas em vários quadrantes</p> <p>Exodontia de dentes inclusos</p> <p>Implantes múltiplos em diferentes quadrantes</p> <p>Elevação do seio</p> <p>Enxerto ósseo de aposição</p> <p>Enxerto ósseo particulado e regeneração óssea guiada</p> <p>Cirurgia de tecidos moles (litíase salivar)</p> <p>Cirurgia endodôntica, periapical, enucleação de quistos e tumores benignos (lesão maior que 3 cm)</p> <p>Encerramento da comunicação Buconasal</p> <p>Excisão de pseudotumores e tumores benignos da mucosa oral (lesão maior que 1 cm)</p>

Tabela 19. Classificação de cuidados dentários segundo risco hemorrágico pela sociedade francesa de cirurgia oral (Adaptada de Catherine et al., 2012).

Em caso de risco hemorrágico ligeiro a moderado com contagem de plaquetas entre 50 000 e 150 000 mm^3 , uma janela terapêutica dos agentes terapêuticos pode ser colocada em prática, em função do risco/benefício, nunca de forma sistemática e com consenso do médico prescritor. Esta interrupção temporária varia segundo a molécula em questão, sendo de 2 a 3 semanas para anticorpos monoclonais, e 5 a 7 dias para inibidores de tirosina quinase (Catherine et al., 2012).

	Tratamentos dentários não cirúrgicos	Tratamentos Dentários Cirúrgicos		
	Tratamentos sem risco hemorrágico	Tratamentos com risco hemorrágico moderado		Tratamentos com risco hemorrágico severo
Problema de hemóstase ligeiro a severo	Sem contraindicações ou precauções particulares	Se plaquetas entre 50000 e 80000 mm ³ Acompanhamento hospitalar	Precauções especiais a tomar Intervenção atraumática: materiais hemostáticos; suturas apertadas; Não recomendado: enxertos autólogos, anestesia locorregional	Desaconselhado Acompanhamento hospitalar aconselhado
		Se plaquetas entre 80000 e 150000 mm ³ Acompanhamento em consultório médico	Contraindicado: recobrimento gengival com excerto palatino, enxerto ósseo com amostra salivar	
Problema de hemóstase severa		Contraindicados Acompanhamento hospitalar com transfusão de plaquetas e interrupção do tratamento		

Tabela 20. Recomendações segundo cuidados dentários e distúrbios hemostáticos (Adaptado de Catherine et al., 2012).

3.5.2.2 Gestão do risco infeccioso

Em caso de atos clínicos considerados não invasivos não é indicada profilaxia

antibiótica, tais como cuidados conservadores, atos de prevenção, cuidados protéticos sem envolvimento de sangue, remoção de suturas, radiografias. Em casos de procedimentos invasivos, cirúrgicos ou não, o risco de desenvolver infecção é acrescido quando o paciente é considerado imunocomprometido (Catherine et al., 2012).

A imunossupressão é considerada neutropénia ligeira a moderada entre 500 e 1500 neutrófilos/mm³ e linfopenia entre 200 e 800 células/mm³. Nestes casos, a anestesia intraligamentar é desaconselhada. A profilaxia antibiótica consiste em prevenir a ocorrência de uma infecção durante o ato pela administração de uma dose de 2 gr de amoxicilina, 1 hora antes do ato. Quando o procedimento invasivo é cirúrgico, a terapia antibiótica pode ser continuada após o procedimento para evitar complicações infecciosas durante a fase de cura (Catherine et al., 2012).

Em casos de imunossupressão com neutropénia grave, em que a taxa de neutrófilos se mostra abaixo de 500 células/mm³ e/ou linfopenia grave com contagem de linfócitos inferior a 200 células/mm³, a realização de cuidados invasivos não é recomendada, apenas os atos urgentes e indispensáveis que prioritariamente devem ser realizados em meio hospitalar (Catherine et al., 2012).

3.5.2.3 Gestão de risco de Osteoquimionecrose

Os doentes tratados com denosumab, bevacizumab e sunitinib estão em risco de desenvolver OQN. Uma vez que não existem recomendações específicas para as terapias alvo, são aplicadas as mesmas recomendações que aquelas para os pacientes tratados com BF (Zhou, Feng, & Zhang, 2017).

3.5.3 Após o decorrer da terapêutica alvo

O denosumab permanece incorporado na matriz óssea, pelo que se observa um retorno ao estado fisiológico dos osteoclastos e osteoblastos aproximadamente 6 meses após a última injeção, pelo que se adverte até esta data a aplicação de precauções correspondentes ao risco de ONMRM (Demoersman, Soueidan, Corre, & Pers, 2014; Zhou et al., 2017).

Recomenda-se ao MD a realização de um exame sanguíneo, antes de qualquer ato invasivo nas semanas e meses após o término da terapêutica alvo, para constatação dos valores hematológicos e risco hemorrágico do paciente em questão, uma vez que o intervalo de tempo de retorno aos valores hematológicos normais é desconhecido (Catherine et al., 2012).

3.6 Abordagem do paciente tratado por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

3.6.1 Antes da iniciação do Tratamento Oncológico por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

Antes do transplante ou do início da terapia imunossupressora, e na medida em que a urgência de iniciar o tratamento permita:

(1) uma triagem oral deve ser realizada o mais rapidamente possível com eliminação dos FIO. Os procedimentos cirúrgicos devem ser iniciados o mais rapidamente possível, para que a cicatrização da mucosa seja obtida antes do transplante ou o início da terapia imunossupressora (Catherine et al., 2012).

(2) Em pacientes transplantados, recomenda-se o acompanhamento oral com uma frequência de 4 a 6 meses (Catherine et al., 2012).

3.6.1.1 Prevenção de infecções

O protocolo de rotina de pré-transplante exige ao MD identificar e eliminar qualquer potencial foco ativo e de infecção, mais ainda fatores locais que podem provocar trauma, dor e sangramento, idealmente antes do início do condicionamento (Bogusławska-Kapała et al., 2017).

É exigido ao MD uma avaliação intraoral abrangente e PT dentário definitivo, a providenciar tempo necessário para o pós-operatório e período de cicatrização dos tecidos de pelo menos duas semanas. É recomendada a interrupção dos tratamentos dentários com influência no TO (Elad et al., 2015).

3.6.1.2 Controle da dor

Potenciais fontes de trauma e fatores anatômicos causadores de dor, como são as próteses mal adaptadas, aparelhos de ortodôntia, restaurações mal-adaptadas e tártaro dentário, devem, durante o TO, ser estrategicamente eliminadas (Elad et al., 2015).

3.6.1.3 Manutenção da função oral

Os efeitos colaterais ocorrem com maior frequência na cavidade oral e diminuem significativamente a QDV dos pacientes onde as CO podem ser exacerbadas pela preparação oral imprópria do paciente antes do transplante. É obrigatório um exame completo da cavidade oral e execução de tratamento adequado antes do procedimento a todos os pacientes submetidos a TCTH (Bogusławska-Kapała et al., 2017).

Com base na necessidade de eliminar fontes de infecção, devem ser extraídos dentes não-restauráveis, raízes expostas e dentes severamente afetados periodontalmente, o que muitas vezes determina exodontias múltiplas. Para reduzir o risco de sangramento oral e foco infeccioso o MD deve considerar no PT o reajuste do plano oclusal de forma a possibilitar a alimentação do paciente (Elad et al., 2015).

Bogusławska-Kapała et al. (2017) referem o risco de bacterémia e sépsis relacionado com a baixa contagem de neutrófilos, na execução de procedimentos dentários. Não obstante, pacientes com hematologia normalizada devem ser considerados para a profilaxia antibiótica. Cabe ao MD determinar a necessidade de tal profilaxia em função do tratamento a ser realizado, à exceção de indicação distinta do hematologista, as recomendações da *American Heart Association* devem ser respeitadas.

Elad et al. (2015) expõem a importância do MD fornecer informação relativa às possíveis CO geralmente reversíveis, como a MO e hipossalivação, para que o paciente possa compreender o que é esperado durante o tratamento, as possíveis consequências a longo prazo e as estratégias de prevenção.

Doença Periodontal	Remoção de cálculo e suavização de bordos afiados de restaurações, restaurações protéticas Exodontia: dentes com bolsas periodontais de 6 mm ou mais profundos, dentes afetados pelo complexo endoperio com furcas de grau II e III e mobilidade grau III Remoção de implantes com bolsas de profundidade superior a 6/7 mm
Impactação dentária	Remoção completa ou parcial de dentes apenas com sinais de inflamação aguda ou crônica
Tratamento ortodôntico	Considerar remoção de <i>brackets</i> O tratamento ortodôntico pode ser continuado após um ano de HCT, se o paciente não apresentar imunossupressão
Tratamento protético	Remoção de elementos protéticos permanentes com fraca adaptação Restaurações protéticas removíveis podem continuar a ser usadas dependendo da condição da mucosa (MO, xerostomia) e da condição da prótese
Outros procedimentos	Remodelação dos contactos interdentários Tratamento de parafunção

Tabela 21. Recomendações para o tratamento dentário minimamente invasivo em pacientes agendados para TCTH, baseado na literatura e na experiência dos autores (Adaptada de Agnieszka Bogusławska-Kapała et al., 2017).

3.6.2 Durante o decorrer do Tratamento Oncológico por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

3.6.2.1 Prevenção de infecções

A inflamação gengival e a lesão da barreira mucosa aumentam o risco de infecção bacteriana, sendo essencial manter a carga microbiana oral baixa a termo de reduzir a incidência e gravidade de MO, infecção e febre associadas às condições orais, assim como redução da gengivite periodontite e consequente sangramento (Elad et al., 2015).

O recurso a anestésicos e analgésicos tópicos como xilocaína, a diclonina ou a difenidramina viscosa pode representar uma melhoria quando a MO está instalada. Os analgésicos tópicos, como doxepina e opioides, podem reduzir a dor, facilitando a HO (Elad et al., 2015).

A escovagem 2 a 3 vezes por dia com escova de dentes ultra-macia e cerdas amolecidas em água quente é recomendada, tal como a secagem da escova ao ar e substituição regular da escova de dentes após cada ciclo neutropénico (Elad et al., 2015),

Os dentífricos com alta concentração de flúor (1,1% de fluoreto de sódio) devem ser prescritos se um risco aumentado de cárie for antecipado. Dentífricos com sabor não menta ou com dodecil sulfato de sódio, agente surfatante, devem ser evitados em caso de irritação da mucosa (Elad et al., 2015).

Devido ao aumento do risco de infecções orais, sugere-se a introdução de soluções antimicrobianas locais sem álcool com solução de digluconato de clorexidina de 0,12% e 0,2%. Os colutórios orais com agentes ativos podem ser combinados, desde que não haja antagonismo entre os agentes ativos como é exemplo o fosfato de cálcio e a clorexidina (Bogusławska-Kapała et al., 2017; Elad et al., 2015).

3.6.2.2 Controlo da dor

De acordo com Epstein, Elad, Eliav, Jurevic e Benoliel (2007) a dor neuropática é uma razão importante para a continuidade de dor, devido ao dano nos tecidos e à MO, não obstante do uso de agentes tópicos e de analgésicos nocicetivos. Na atualidade, técnicas não farmacológicas para o alívio da dor, como terapia de laser de baixa intensidade, técnicas de relaxamento e hipnose, são bem relatadas na literatura e podem ser empregadas como modalidade adjunta.

3.6.2.3 Conservação da função oral

A Manutenção da mucosa oral húmida tem o efeito lubrificante da saliva pode ser mantida com substitutos da saliva, isentos de açúcar e com baixo teor de ácido evitando o aumento do risco de cáries dentárias, sensibilidade dentária e erosão, estimulantes de sabor mecânico (Elad et al., 2015).

Grande parte das queixas dos pacientes repousa na disgeusia. Apesar das dificuldades, é de extrema importância da parte do MD encorajar o paciente a manter a ingestão oral. A hipossialia é outra das queixas que afeta a QDV, podendo ser aliviada com sialogogos sistémicos e, em certa medida, por estimulação tópica (Elad et al., 2015).

3.6.3 Após o término do Tratamento Oncológico por Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

3.6.3.1 Prevenção de infeções

O risco de infeção de origem herpética e *candida albicans*, em pacientes imunossuprimidos, é acrescido. Estas são tratadas com antibióticos, que por sua vez alteram a microflora oral, que contribui para o surgimento da candidíase oral. Em casos de pacientes neutropénicos ou casos em que a dose do agente imunossupressor foi aumentada, uma dose profilática de antifúngico e antiviral deve ser considerada (Elad et al., 2015).

Em caso de persistência de hipossialia, candidíase por repetição ou pacientes tratados com corticosteroides tópicos, o MD deve considerar a possibilidade de instituir um tratamento profilático antifúngico. A prevenção da candidíase oral, em pacientes com reabilitação protética, recorre à descontaminação com agente antimicrobiano, que evita nova contaminação pela flora microbiana da prótese. Fatores de risco para cárie dentária, como hipossalivação, devem ser abordados como potencial risco de infeção. Procedimentos geradores de aerossóis que podem resultar em aspiração, como destartarização com recurso a ultrassons, devem ser minimizados em pacientes imunossuprimidos (Elad et al., 2015).

A reconstituição do sistema imune pode levar meses após o TCTH e mesmo que o status hematológico seja aparentemente normal, qualquer intervenção dentária deve ser fornecida no contexto de saúde sistémica (Elad et al., 2015).

3.6.3.2 Controlo da dor

A etiologia da dor na fase pós-transplante a longo prazo difere da dor aguda no período imediato pós tratamento, no qual se sugere tratamento paliativo tópico oral e técnicas adicionais de controlo da dor tópica, sistémica e complementar. As expectativas de controlo

total da dor são frequentemente limitadas por efeitos adversos sistêmicos (Epstein et al, 2007).

3.6.3.3 Manutenção da função oral

Após estabilização do estado imunológico, os pacientes são aconselhados a atender às necessidades dentárias identificadas na consulta inicial, e que não foram consideradas prioritárias antes do tratamento. A reabilitação dentária permitirá ao paciente realizar funções orais básicas (Elad et al., 2015).

O papel da saliva na manutenção da função oral é um fator constante a ser considerado. Métodos para aliviar a hipofunção salivar podem ser estabelecidos recorrendo a sialogogos, cuidados de palição e recurso a métodos alternativos como acupuntura e estimulação elétrica (Elad et al., 2015).

Após TCTH, a hipossalialia pode ser resultado do próprio tratamento citotóxico e uso de múltiplos fármacos que podem afetar a secreção salivar e o envolvimento das glândulas salivares. Tratamento com sialogogos sistêmicos podem ser oferecidos ao paciente, sendo que a eficácia dos mesmos varia entre pacientes; além disso os efeitos adversos e interações medicamentosas devem ser consideradas. Prevê-se que a disfunção persistente do paladar afeta a dieta, a ingestão oral e a QV, além de afetar a ingestão calórica e de nutrientes com implicações sistêmicas (Elad et al., 2015).

3.6.3.4 Complicações orais

De acordo com Elad et al. (2015) os pacientes pós-TCTH são frequentemente tratados com altas doses de esteroides, que por sua vez resultam em osteoporose, principalmente tratada com BF, colmatando em ONM.

III. CONCLUSÃO

Na luta contra o cancro, o arsenal terapêutico é cada vez mais amplo e variado. Apesar da melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos em oncologia e do consequente progresso terapêutico mais direcionado e eficaz, alguns dos seus efeitos colaterais, com especial ênfase na cavidade oral, permanecem inevitáveis.

A complexidade do tratamento e as constantes evoluções farmacêuticas constituem um real obstáculo, sendo que muitas das consequências tardias do TO derivam de um equívoco na atitude médica traduzida por descuido perigoso ou cautela excessiva. A perícia de agir atempadamente poderá impedir a morbilidade e melhorar a saúde oral e a QDV de cada paciente.

É imprescindível ao MD a compreensão da extensão do tipo de terapia que o paciente é proposto e os diferentes fatores de risco associado aos mesmos. A compreensão do tratamento permite avaliar os fatores associados possibilitando guiar a decisão da terapêutica oral a fornecer. Para tal, uma estreita colaboração multidisciplinar é importante (oncologista, cirurgião, radioterapeuta, MD) pois possibilita fornecer um atendimento global do paciente. Espera-se num futuro próximo, a inclusão de mais MD no Serviço Nacional de Saúde, a englobar as equipas oncológicas dos hospitais e centros de saúde.

Considero que existe uma lacuna na uniformização, estruturação e acesso à informação e *guidelines* para gestão do PO, que merece atenção especial dada a conjuntura atual, com um exponencial aumento na incidência e prevalência do cancro constatado. O mesmo se verifica do lado do PO, que maioritariamente não é informado das possíveis lesões e sequelas a nível oral.

Os clínicos devem estar cientes das várias considerações de planeamento implicadas na manipulação e avaliação de um paciente submetido a terapia oncológica. Carece ainda a preparação e especialização na prestação de cuidados nesta área de atuação, uma vez que, dada a falta de formação para o efeito, se observa alguma relutância da parte dos MD em seguir e tratar este grupo de pacientes.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Al-Bazie, S., Bahatheq, M., Al-Ghazi, M., Al-Rajhi, N., e Ramalingam, S. (2016). Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 565. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.159090>
- American Cancer Society (2018). Radiation Therapy Principles. *American Cancer Society (ACS) Web site* Acedido Maio 5, 2018 disponível em <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/radiation/radiationtherapyprinciples/radiation-therapy-principles-toc>.
- Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S., e Batstone, M. (2014). Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian Dental Journal*, 59(1), 20–28. <https://doi.org/10.1111/adj.12134>
- Bogusławska-Kapala, A., Hałaburda, K., Rusyan, E., Gołabek, H., e Strużycka, I. (2017). Oral health of adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Pre-transplant assessment and care, 90(4), 21221586. <https://doi.org/10.1007/s00277>
- Bossi, P., Lucchesi, M., e Antonuzzo, A. (2015). Gastrointestinal toxicities from targeted therapies: measurement, duration and impact. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 9, 163–167. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000128>
- Braza, M. S., e Klein, B. (2013). Anti-tumour immunotherapy with Vgamma9Vdelta2 T lymphocytes: from the bench to the bedside. *Br J Haematol*, 160, 123-132.
- Catherine, J., Lefevre, B., Nawrocki, L., e Torres, J.-H. (2012). Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(3), 251–314. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012027>
- Cha, Y. H., Hong, N., Rhee, Y., e Cha, I. H. (2018). Teriparatide therapy for severe, refractory osteoradionecrosis of the jaw. *Osteoporosis International*, 29(4), 987–992. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4343-2>
- Chitapanarux, I., Tungkasamit, T., Petsuksiri, J., Kannarunimit, D., Katanyoo, K., Chakkabat, C., ... Traisathit, P. (2018). Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 26(3), 879–886. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3904-4>

- Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M., e Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International Dental Journal*, 68(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/idj.12318>
- Chu, E., e DeVita, V. (2018). *Physicians Cancer Chemotherapy Drug Manual* (pp. 1-4). United States of America: Jones & Bartlett Learning.
- Cinausero, M., Aprile, G., Ermacora, P., Basile, D., Vitale, M. G., Fanotto, V., ... Sonis, S. T. (2017). New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUN), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00354>
- Cley, A. e Jones, R. (2012). The principles of cancer by chemotherapy. *Surgery (Oxford)*, 30(2), 186-190
- Clezardin, P. (2012). Potential anticancer properties of bisphosphonates: insights from preclinical studies. *Anticancer Agents Med Chem*, 12, 102-113.
- Coxon, F. P., Thompson, K., e Rogers, M. J. (2006). Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol*, 6, 307-312.
- Demoersman, J., Soueidan, A., Corre, P., e Pers, J. O. (2014). Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale*, 115(3), 152–163. <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2014.03.004>
- Devi, S., e Singh, N. (2014). Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 5(2), 117. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.154812>
- Direção Geral de Saúde (2015). Portugal - doenças oncológicas em números -2015. *Direção Geral de Saúde (DGS) Web site*. Acedido em Junho 10, 2018, disponível em <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-201511.aspx>
- Donneys, A., Tchanque-Fossuo, C. N., Blough, J. T., Nelson, N. S., Deshpande, S. S., e Buchman, S. R. (2014). Amifostine preserves osteocyte number and osteoid formation in fracture healing following radiotherapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(3), 559–566. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.09.006>
- Elad, S., Raber-Durlacher, J. E., Brennan, M. T., Saunders, D. P., Mank, A. P., Zadik, Y., ... Jensen, S. B. (2015). Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International

- Society of Oral Oncology (MASCC. *Supportive Care in Cancer*, 23(1), 223–236. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2378-x>
- Epstein, J. B., Elad, S., Eliav, E., Jurevic, R., e Benoliel, R. (2007). Orofacial pain in cancer: Part II-clinical perspectives and management. *Journal of Dental Research*, 86(6), 506–518. <https://doi.org/10.1177/154405910708600605>
- Epstein, J. B., Güneri, P., e Barasch, A. (2014). Appropriate and necessary oral care for people with cancer: Guidance to obtain the right oral and dental care at the right time. *Supportive Care in Cancer*, 22(7), 1981–1988. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2228-x>
- Fan, H., Kim, S. M., Cho, Y. J., Eo, M. Y., Lee, S. K., e Woo, K. M. (2014). New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research*, 18(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/2055-7124-18-13>
- Felice, P. A., Gong, B., Ahsan, S., Deshpande, S. S., Nelson, N. S., Donneys, A., ... Buchman, S. R. (2015). Raman spectroscopy delineates radiation-induced injury and partial rescue by amifostine in bone: a murine mandibular model. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33(3), 279–284. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0599-1>
- Ferreira, J., Friction, J., e Rhodus, N. (2017). Orofacial Disorders (pp. 24-29). Cham: Springer. 1ª edição <https://doi.org/10.1007/978-3-319-51508-3>
- Filleul, O., Crompton, E., e Saussez, S. (2010). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 136(8), 1117–1124. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0907-7>
- Finn, R. S. (2012). Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition. *Liver Cancer*, 1(3–4), 247–256. <https://doi.org/10.1159/000343839>
- Gönen, Z. B., e Yılmaz Asan, C. (2017). Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 35(5), 332–336. <https://doi.org/10.1080/08869634.2016.1203093>
- Green, J., e Lipton, A. (2010). Anticancer properties of zoledronic acid. *Cancer Invest*, 28, 944–957.
- Gupta, N., Pal, M., Rawat, S., Grewal, M., Garg, H., Chauhan, D., ... Devnani, B. (2015). Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 160. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.183870>
- Ilagan, E., e Manning, B. D. (2016). Emerging Role of mTOR in the Response to Cancer

- Therapeutics. *Trends in Cancer*, 2(5), 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.03.008>
- Janin N. (1994) Introduction au processus de la cancérogenèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques. *Rev Méd Int*. 1994;15(12):821–9.
- Jawad, H., Hodson, N. A., e Nixon, P. J. (2015). A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: Part 1. *British Dental Journal*, 218(2), 65–68. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.28>
- Kamstra, J. I., Reintsema, H., Roodenburg, J. L. N., e Dijkstra, P. U. (2016). Dynasplint Trismus System exercises for trismus secondary to head and neck cancer: a prospective explorative study. *Supportive Care in Cancer*, 24(8), 3315–3323. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3131-4>
- Kim, J. W., Kim, S. J., e Kim, M. R. (2014). Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(9), 854–859. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.07.256>
- Kim, M. G., Lee, S. T., Park, J. Y., e Choi, S. W. (2015). Reconstruction with fibular osteocutaneous free flap in patients with mandibular osteoradionecrosis. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 37(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40902-015-0007-3>
- Kufta, K., Forman, M., Swisher-McClure, S., Sollecito, T. P., e Panchal, N. (2018). Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, 76(September 2017), 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.023>
- Lejeune, A., Chauffour-Ader, C., Frasca, M., e Burucoa, B. (2018). Utilisation des corticoïdes par voie générale en situation palliative avancée : résultats d’une enquête réalisée auprès des médecins d’unité de soins palliatifs, en France métropolitaine, en 2014. *Medecine Palliative*, 17(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.medpal.2018.01.001>
- Leppert, W., e Buss, T. (2012). The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Current Pain and Headache Reports*, 16(4), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0273-z>
- Lee, S. H., Chan, R. C., Chang, S. S., Tan, Y. L., Chang, K. H., Lee, M. C., Chang, H. E., e Lee, C. C. (2014). Use of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis among cancer patients: a systemic review and meta-analysis of the observational studies. *Support Care Cancer*, 22, 553–560.

- Levi, L. E., e Lalla, R. V. (2018). Dental Treatment Planning for the Patient with Oral Cancer. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.009>
- Li, Y.-H., Chang, W.-C., Chiang, T.-E., Lin, C.-S., e Chen, Y.-W. (2018). Mouth-opening device as a treatment modality in trismus patients with head and neck cancer and oral submucous fibrosis: a prospective study. *Clinical Oral Investigations*.
- Magnabosco, A. E. N., e Westphalen, F. H. (2016). Analysis of oral complications related to cancer therapy. *Arch. Oral Res. (Impr.)*, 9(2), 159–164.
- Matsuzaki, H., Tanaka-Matsuzaki, K., Miyazaki, F., Aoyama, H., Ihara, H., Katayama, N., ... Asaumi, J. ichi. (2017). The role of dentistry other than oral care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese Dental Science Review*, 53(2), 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2016.09.003>
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Preventing Trismus (2018). Web site acedido Maio 25, 2018 disponível em <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/trismus>
- Little, J., Falace, D., Miller, C., e Rhodus, N. (2012). Dental management of the Medically Compromised Patient (459-489). 8ª edição Missouri: Elsevier
- Moneim, A. E. A., Guerra-Librero, A., Florido, J., Shen, Y. Q., Fernández-Gil, B., Acuña-Castroviejo, D., e Escames, G. (2017). Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051003>
- National Cancer Institute (2018). Tipos of cancer treatment, web site acedido Maio 14, 2018 disponível em <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>
- National Cancer Institute (2018). Tipos of cancer treatment, web site acedido Maio 5, 2018 disponível em <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>
- Nadella, K. R., Kodali, R. M., Guttikonda, L. K., & Jonnalagadda, A. (2015). Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(4), 891–901. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0762-9>
- ON Cible (2015). Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ). Guide de ressource: effets indésirables fréquents des traitements ciblés. [em linha] *Canadian Association of Pharmacy in oncology web site* acedido Abril 29, 2018 disponível em <http://www.capho.org/sites/default/files/page-files/2015%20OnCible.pdf>
- Owosho, A. A., Liang, S. T. Y., Sax, A. Z., Wu, K., Yom, S. H. K., Huryn, J. M., e Estilo, C. L. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial

- sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 4403(18). <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.003>
- Page, E. E., Deshpande, S. S., Nelson, N. S., Felice, P. A., Donneys, A., Rodriguez, J. J., ... Buchman, S. R. (2015). Prophylactic administration of Amifostine protects vessel thickness in the setting of irradiated bone. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 68(1), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.08.054>
- Palmela, P. (2010). Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos. *Sociedade Portuguesa de Pneumologia*, Web site acessado May 25, 2018, disponível em www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF33.pdf
- Pauli, N., Fagerberg-Mohlin, B., Andréll, P., e Finizia, C. (2014). Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer. *Acta Oncologica*, 53(4), 502–509. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.837583>
- Peterson, D. E., Boers-Doets, C. B., Bensadoun, R. J., e Herrstedt, J. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(July 2015), v139–v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
- Rajesh, V. L., Treister, N., Sollecito, T., Schmidt, B., Patton, L. L., Mohammadi, K., ... Brennan, M. T. (2017). Oral Complications at Six Months after Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences*, 12(10), 3218–3221. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Robard, L., Louis, M. Y., Blanchard, D., Babin, E., e Delanian, S. (2014). Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 131(6), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.11.006>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., e O’Ryan, F. (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Saad, F., Segal, S., e Eastham, J. (2014). Prostate-specific antigen kinetics and outcomes in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with or without zoledronic acid. *Eur Urol*, 65, 146-153.
- Sathasivam, H. P., Davies, G. R., e Boyd, N. M. (2018). Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head and Neck*, 40(1), 46–54.

- <https://doi.org/10.1002/hed.24907>
- Sibaud, V., e Vigarios, E. (2015). Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21(3), 149–155. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2015025>
- Sociedade Francesa de Estomatologia (2013) Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques): recommandations de Bonne Pratique. *Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale*. web site acedido Maio 25, 2018 disponível em: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-médicaments-antirésorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
- Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., ... Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
- Stewart, B., e Wild, C. (2014). *World cancer report* (1st ed., pp. 0-50). Lyon: IARC Press.
- Sultan, A., Hanna, G. J., Margalit, D. N., Chau, N., Goguen, L. A., Marty, F. M., ... Mawardi, H. (2017). The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *The Oncologist*, 22(3), 343–350. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0298>
- Tamura, T., Shomori, K., Nakabayashi, M., Fujii, N., Ryoike, K., & Ito, H. (2011). Zoledronic acid, a third- generation bisphosphonate, inhibits cellular growth and induces apoptosis in oral carcinoma cell lines. *Oncol Rep*, 25, 1139-1143.
- Tchanque-Fossuo, C. N., Donneys, A., Sarhaddi, D., Poushanchi, B., Deshpande, S. S., Weiss, D. M., e Buchman, S. R. (2013). The effect of Amifostine prophylaxis on bone densitometry, biomechanical strength and union in mandibular pathologic fracture repair. *Bone*, 57(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.005>
- Theuer, C. P. (2003). Ethnicity-related gastric cancer survival. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(22), 4253–4258. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.99.141>
- Tomasetti, C., Li, L., e Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Cancer Etiology*, 80(1), 5.

- <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>
- Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., e Jemal, A. (2016). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25(1), 16–27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-tieulent, J., e Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal of Clinicians.*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Toscano, N., Holtzclaw, D., Hargitai, I. A., Shumaker, N., Richardson, H., Naylor, G., e Marx, R. (2009). Oral Implications of Cancer Chemotherapy. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*, 1, 51–69.
- Tsubaki, M., Satou, T., Itoh, T., Imano, M., Ogaki, M., Yanae, M., & Nishida, S. (2012). Reduction of metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse osteosarcoma by YM529/ONO-5920- induced blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 259, 402–410.
- Turner, L., Mupparapu, M., e Akintoye, S. O. (2013). Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 44(3), 267–279. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a29050>
- Wang, C., Blough, E., Dai, X., Olajide, O., Driscoll, H., Leidy, J. W., ... Wu, M. (2016). Protective effects of cerium oxide nanoparticles on MC3T3-E1 osteoblastic cells exposed to X-ray irradiation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(4), 1510–1519. <https://doi.org/10.1159/000443092>
- Williams, P., & Kolur, T. (2018). Dental Care of Oral Cancer Patients. In M. Kuriakose, *Contemporary Oral Oncology* (1st ed., pp. 19-34). Switzerland 2017: Springer International Publishing. http://DOI 10.1007/978-3-319-43857-3_2
- Wong, A. T. T., Lai, S. Y., Gunn, G. B., Beadle, B. M., Fuller, C. D., Barrow, M. P., ... Hutcheson, K. A. (2017). Symptom burden and dysphagia associated with osteoradionecrosis in long-term oropharynx cancer survivors: A cohort analysis. *Oral Oncology*, 66, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.01.006>
- Wong, H. M. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 581795. <https://doi.org/10.1155/2014/581795>
- Zheng, M., Li, L., Tang, Y., e Liang, X.-H. (2014). How to improve the survival rate of implants after radiotherapy for head and neck cancer? *Journal of Periodontal & Implant*

Science, 44(1), 2. <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.1.2>

Zhou, J. X., Feng, L. J., e Zhang, X. (2017). Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 3009–3017. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S147726>

